

377/9

**UNTERSUCHUNGEN
ZUR KONFIGURATIONSTEUERUNG
INTRAMOLEKULARER AROMATENALKYLIERUNGEN**

Darstellung doppelbindungsisomerer
B-phenylethylsubstituierter Tetrahydropyridine,
1-benzyl-4-methylsubstituierter Octahydro-
isochinoline sowie carbocyclischer Vorstufen

OLIVER FABER

1988

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Untersuchungen zur Konfigurationssteuerung
intramolekularer Aromatenalkylierungen

Darstellung doppelbindungsisomerer
β-phenylethylsubstituierter Tetrahydropyridine,
1-benzyl-4-methylsubstituierter Octahydro-
isochinoline sowie carbocyclischer Vorstufen

Dissertation der Fakultät für Chemie und
Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Oliver Faber
aus Ingolstadt

München 1988

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Reimann
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Eiden

Die Dissertation wurde am 16.05.1988 der
Fakultät zur Beurteilung vorgelegt.

Tag der mündlichen Prüfung: 28.06.1988

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Reimann angefertigt.

Für die stets großzügige Förderung und Unterstützung dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. E. Reimann sehr herzlich danken.

Herrn Prof. F. Eiden danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Ich danke Frau Stekker, Frau Fritsch und
Frau Moscariello für die Anfertigung der
 ^1H -NMR-Spektren und der CHN-Analysen und
Frau Visintainer für die Aufnahme der
Massenspektren und der ^{13}C -NMR-Spektren.

Inhaltsverzeichnis

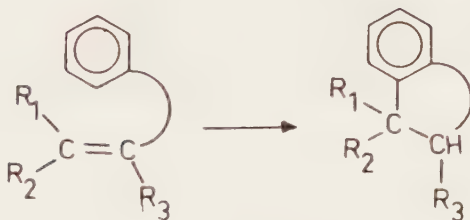
Seite

1.	Einleitung	1
1.1.	Themenstellung	6
2.	Allgemeiner Teil	9
2.1.	Synthese von 1-Methyl-2 β -phenyl-ethylcyclohexanol 15	9
2.1.1.	Syntheseplanung	9
2.1.2.	Cyclisierung des Alkohols 15 zu 4-Methyl-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydrophenanthren 6	12
2.2.	Synthese von 1-Methyl-2-phenyl-ethylcyclohexen 16	14
2.2.1.	Syntheseplanung	15
2.2.2.	Synthese von 2-Methylcyclohexen-carbonsäureethylester 33	17
2.2.2.1.	Syntheseplanung	17
2.2.3.	Darstellung von 1-Methyl-2-hydroxy-methylcyclohexen 34	22
2.2.4.	Darstellung des Phosphoniumsalzes 35	24
2.2.5.	Umsetzung von 35 mit Benzaldehyd zu 36	25
2.2.6.	Hydrierung von 36 zu 16	26
2.2.7.	Cyclisierung von 16 zu cis- und trans-Octahydrophenanthren 6	28
2.3.	Synthese von 1,4-Dimethyl-5 β -phenylethyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin 17	32
2.3.1.	Syntheseplanung	32
2.3.2.	Darstellung von 43	35
2.3.3.	Darstellung des Dioxolans 44	35
2.3.4.	Reduktion von 44 zu 45 mit Lithiumalanat	37
2.3.5.	Spaltung des Dioxolans 45 zum Hydroxyketon 46	38
2.3.6.	Umsetzung des Ketons 46 mit dem Wadsworth-Emmons-Reagenz 52	40
2.3.6.1.	Synthese von Diethylphosphon-methylacetat 52	40

2.3.6.2.	Hydrolyseversuche von 49	44
2.3.7.	Reduktion des Lactons 49 zum Diol 54	45
2.3.8.	Umsetzung von 54 nach Appel zum Dichlorid 56	48
2.3.9.	Reaktion des Dichlorids 56 mit Benzylamin	49
2.3.10.	Reaktion des Dichlorids 56 mit Methylamin	50
2.3.11.	Cyclisierungen von 17 zu cis- und trans-konfigurierten Octahydro- benzo(f)isochinolinen 4 und 58	52
2.4.	Synthese der Zielverbindungen 18 und 19	57
2.4.1.	Syntheseplanung	57
2.4.2.	Reaktion des Nitrils 62 mit Benzyl- magnesiumchlorid	61
2.4.3.	Syntheseplanung	61
2.4.4.	Reduktion des Pyridinnitrils 62 zum Aldehyd 65	62
2.4.5.	Wittig-Reaktion des Aldehyds 65 zum Styrylpyridinderivat 66	64
2.4.6.	Hydrierung von 66 zum Phenyl- ethylpyridin 64	66
2.4.7.	Herstellung des Methiodids 59 aus 64	66
2.4.8.	Natriumborhydrid-Reduktion von 59 zu 18 und 19	67
2.4.9.	Trennung der Cyclisierungsvorstufen 18 und 19	70
2.4.10.	Cyclisierung von 19 und der Mischung aus 18 und 19	72
2.4.11.	Untersuchung des bei der Cyclisierung der Mischung von 18 und 19 ent- standenen Hauptproduktes 71	74
2.4.12.	Vergleich der Cyclisierungsprodukte von 19 und dem Gemisch aus 18 und 19	75
2.4.13.	Trennung von 71a und 71b durch fraktionierte Kristallisation	77
2.5.	Synthese von 20 und 21	79
2.5.1.	Syntheseplanung	79
2.5.2.	Möglichkeiten zur Synthese von 73	81
2.5.3.	Anwendung der Pictet-Gams-Methode	82
2.5.4.	Darstellung von 4-Bromisochinolin	85

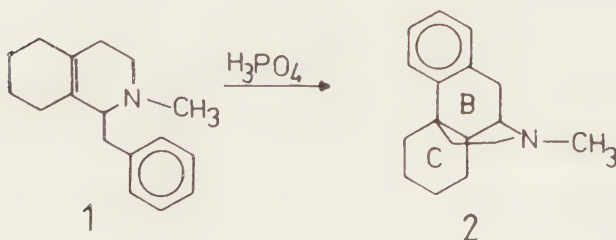
1. Einleitung

Im Verlauf einer intramolekularen Friedel-Crafts-Alkylierung wird an einem Aromaten ein neuer Ring geschlossen.



Die Substituenten R_2 und R_3 bzw. R_1 und R_3 können im Produkt sowohl eine cis- als auch eine trans-ständige Lage besitzen. Diese Methode einer Ringbildung kann zur Darstellung synthetischer Opiate herangezogen werden.

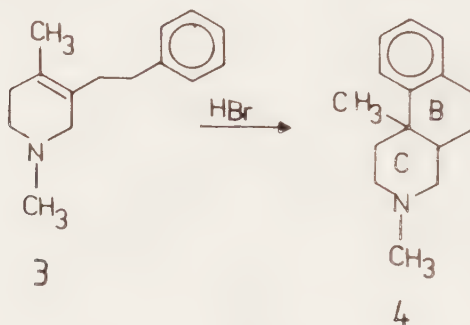
So gelang Grewe¹⁾ durch die Cyclisierung des Octahydroisochinolins 1 zu N-Methylmorphinan erstmalig die Synthese eines synthetischen Opiats.



Die Ringe B und C sind dabei cis-verknüpft.

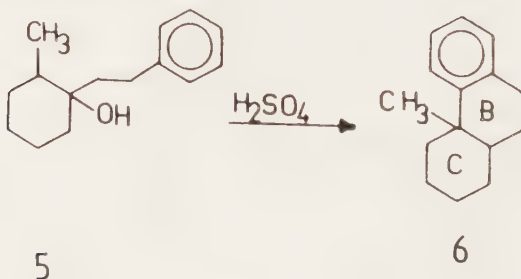
Auch in unserem Arbeitskreis wurden bereits mehrmals intramolekulare Aromatenalkylierungen zu potentiellen Wirkstoffen (Analgetica) durchgeführt:

So gelang Reimann²⁾ die Cyclisierung des Tetrahydropyridinderivates 3 zum cis-Octahydrobenzo(f)-isochinolin 4.

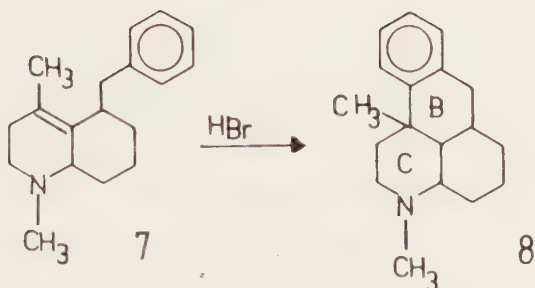


Die entsprechende trans-Verbindung wurde von Thyroff⁶⁾ auf anderem Wege dargestellt.

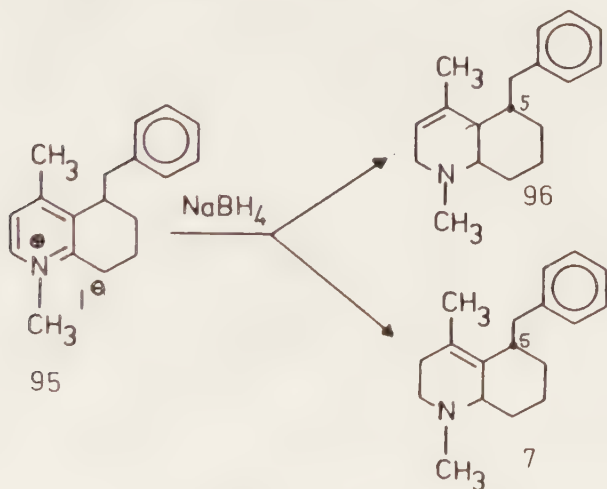
Die Cyclisierung³⁾ des strukturanalogen Cyclohexanolderivates 5 zum Octahydrophenanthren 6 lieferte ein cis/trans-Gemisch im Verhältnis von 67,7% cis- und 30,0% trans-Derivat.



Friesinger⁴⁾ gelang die Cyclisierung des Octahydrochinolins 7 zum cis-konfigurierten Dekahydrochinolin 8.



Bei der Reduktion des entsprechenden Methiodids 95 mit Natriumborhydrid erhielt Friesinger neben 7 auch das Doppelbindungsisomere 96.



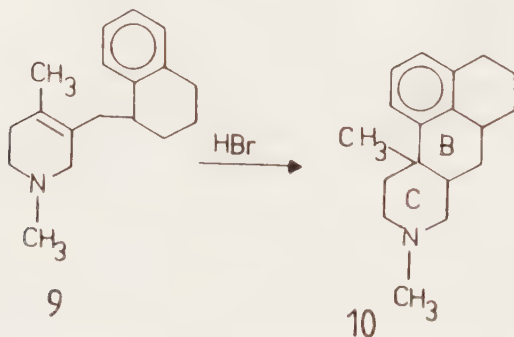
Dies ist insofern überraschend, als bei Borhydrid-Reduktionen von Pyridiniumsalzen gewöhnlich nur das höher substituierte Olefin entsteht. Es gelang Friesinger, die beiden Octahydrochinoline 7 und 96 zu trennen und getrennt zu cyclisieren.

Dabei erhielt er, wie schon auf Seite 2 beschrieben, aus 7 erwartungsgemäß das cis-konfigurierte Dekahydrochinolin 8. Die Cyclisierung von 96 jedoch ergab das entsprechende trans-konfigurierte Produkt.

Dies legte den Schluß nahe, daß die Lage der Doppelbindung in der Vorstufe von entscheidender Bedeutung für die Konfiguration des Cyclisierungsproduktes sein könnte.

Darüberhinaus konnte Friesinger aber auch zeigen, daß die Olefine 7 und 96 an den Kohlenstoffatomen 5 entgegengesetzte Konfiguration besitzen und sehr wahrscheinlich die Selektivität seiner Cyclisierungen darauf zurückzuführen ist.

Hargasser⁵⁾ konnte durch Anwendung von Bromwasserstoffsäure 48% das Tetrahydropyridinderivat 9 zum Octahydronaphthylisochinolin 10 cyclisieren, wobei auch hier die Ringe B und C cis-verknüpft sind.



Durch Anwendung des Cyclisierungsmittels $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{BF}_3$ erhielt Hargasser⁵⁾ ein cis/trans-Gemisch im Verhältnis von 83% cis- und 17% trans-Produkt. Auffällig an diesen intramolekularen Aromatenalkylierungen ist die hohe Selektivität bezüglich der Verknüpfung der Ringe B und C. Von drei Ausnahmen abgesehen resultierte jedesmal ein cis-konfiguriertes Produkt.

Die Ausnahmen betreffen

a) die Cyclisierung des stickstofffreien Alkohols 5 zur cis/trans-Mischung 6, obwohl auch hier das cis-konfigurierte Octahydrophenanthren überwiegt,

b) die Anwendung des Lewis-Säure-Komplexes Phosphorsäure/Bortrifluorid bei der Vorstufe 9 und

c) eine veränderte Lage der Doppelbindung in 9b.

Jedoch liegt auch bei den Ausnahmen a) und b) das Gleichgewicht der Cyclisierung stark auf Seiten des cis-Produktes.

Aus diesen bisherigen Ergebnissen lassen sich drei Schlußfolgerungen ziehen:

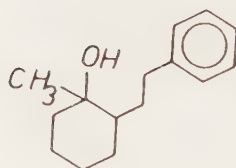
1) Wie aus dem Vergleich von 3 und 4 ersichtlich ist, muß ein Stickstoffatom im Molekül einen Einfluß auf die Konfiguration des Endprodukts besitzen.

2) Die Anwendung von Lewis-Säuren, als Cyclisierungskatalysatoren kann die Bildung von trans-Isomeren begünstigen.

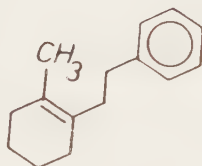
3) Es ist bisher nicht bekannt, welche strukturellen Voraussetzungen in der Cyclisierungsvorstufe, wie beispielsweise die Lage der Doppelbindung, für die cis-Selektivität verantwortlich sind.

1.1. Themenstellung

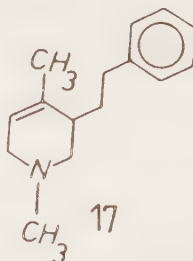
In Anbetracht der bisher offenen Frage, wie die Selektivität der oben genannten Cyclisierungen gesteuert wird, bestand die Aufgabe meiner Arbeit darin, zu den bisher cyclisierten Olefinen strukturell ähnliche, cyclisierungsfähige Vorstufen, wie zum Beispiel 15 - 21 darzustellen, diese mit starken Säuren umzusetzen und die Konfiguration der Produkte zu bestimmen.



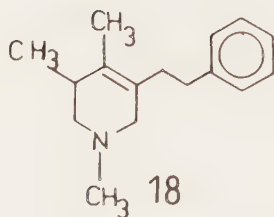
15



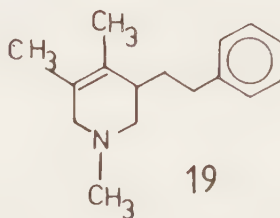
16



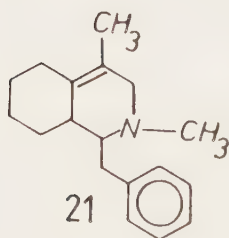
17



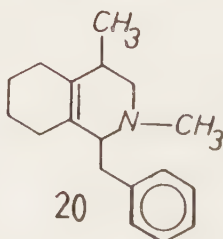
18



19

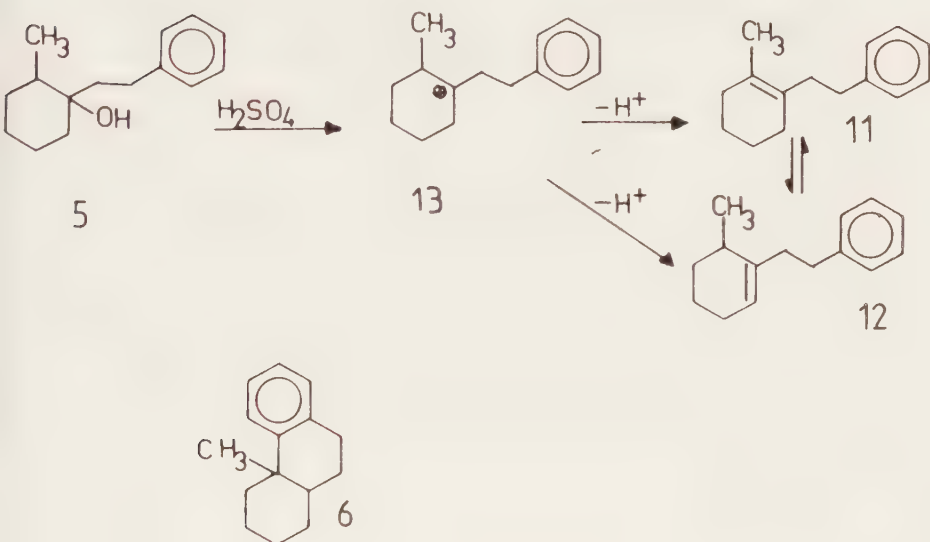


21

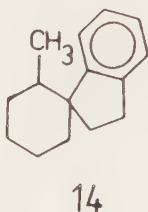


20

Insbesondere sollte geklärt werden, ob die Lage der Doppelbindung im alkylierenden Teil des Moleküls einen Einfluß auf die Konfiguration des Endproduktes besitzt. Dies hätte praktische Bedeutung für die stereoselektive Synthese von β -Benzomorphanen und Isomorphanen. So ist es beispielsweise denkbar, daß bei der Dehydratisierung des Alkohols 5 intermediär zwei isomere Olefine entstehen, bevor die Alkylierung zum Octahydrophenanthren 6 eintritt.



Für diesen Weg spricht das erhaltene Produkt 6. Die unmittelbare Reaktion des Carbeniumions 13 sollte demgegenüber auch zur Fünfring-Spiroverbindung 14 führen.



Obwohl Spiroverbindungen als Neben- oder gar Hauptprodukte bei der Bogart-Cook-Synthese beschrieben sind⁷⁾, konnten nach Untersuchungen in unserem Arbeitskreis Verbindungen des Typs 14 bisher nicht nachgewiesen werden.

Das Cyclohexenderivat 16 könnte dazu beitragen, den Mechanismus der Cyclisierung des Alkohols 5 zu klären. Dabei sollte auch die Darstellung des Alkohols 15 und dessen Cyclisierung von Nutzen sein.

Das Tetrahydropyridin 17 stellt ein Doppelbindungsisomeres von 3 dar. Die Cyclisierung von 17 sollte helfen, die Doppelbindungsfrage zu klären.

Dem selben Zweck sollte die Darstellung von 18 und 19 dienen. Durch die zusätzliche Methylgruppe im Vergleich zu 3 und 17 entsteht noch ein asymmetrisches Zentrum, welches Einfluß auf den Vorgang der Cyclisierung nehmen könnte.

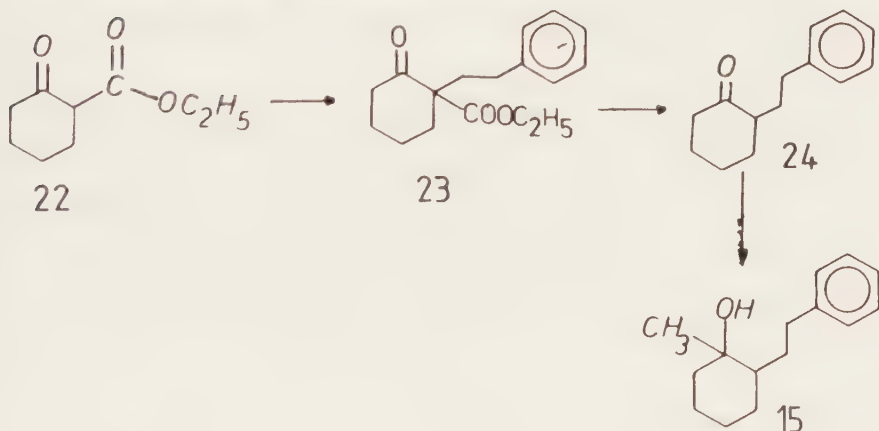
Die beiden Octahydroisochinoline 20 und 21 zielen darauf ab, die Selektivität der Morphinansynthese nach Gröwe¹⁾ zu erklären. Besondere Aufmerksamkeit liegt auch hier bei der Doppelbindungsfrage.

2. Allgemeiner Teil

2.1 Synthese von 1-Methyl-2 β -phenylethylcyclohexanol

2.1.1. Syntheseplanung

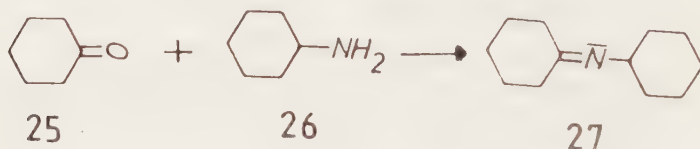
Der Alkohol 15 wurde bereits 1933 von G. Kon⁸⁾ hergestellt. Kon wählte damals folgenden Reaktionsweg: Cyclohexanon-2-carbonsäureethylester wurde mit β -Phenylethylbromid alkyliert. Der auf diese Weise synthetisierte Ester wurde einer Ketonspaltung unterworfen. Daraus resultierte dann das 2 β -Phenylethylcyclohexanon. Durch Umsetzung mit Methylmagnesiumbromid erhielt er den Alkohol 15.



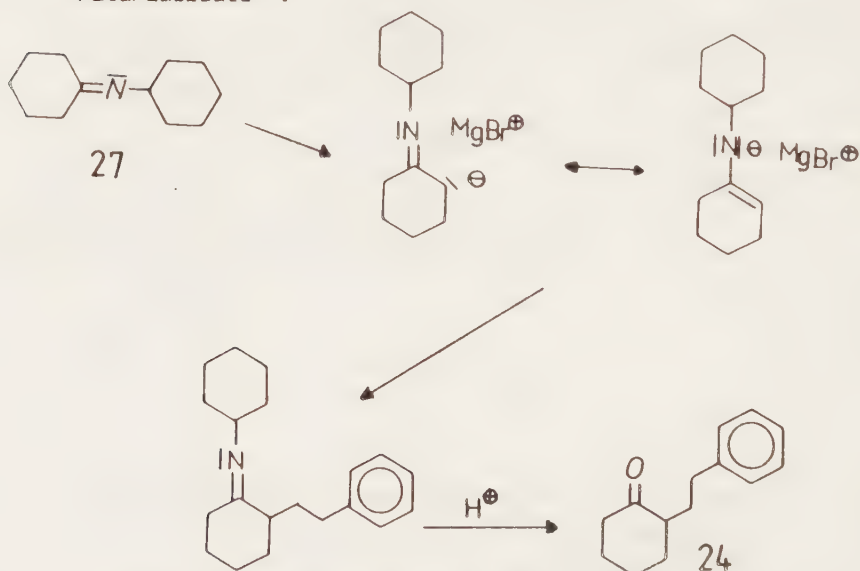
Da ich bei der Alkylierung des β -Ketoesters 22 nur eine Ausbeute von 39% erzielen konnte, versuchte ich die Darstellung des Ketons 24 auf anderem Weg.

Nach Literaturangaben⁹⁾ lassen sich Ketone in α -Stellung alkylieren, indem man sie zuerst mit einem geeigneten Amin in die Schiff'sche Base überführt, diese dann mit einem Grignard-Reagenz deprotoniert und das entstandene Magnesiumsalz mit einem Alkylhalogenid alkyliert.

Ich stellte also zuerst nach einer Originalvorschrift¹⁰⁾ aus Cyclohexanon 25 und Cyclohexylamin 26 das Cyclohexylidenamin 27 her.



Nach oben genannter Literatur⁹⁾ wurde nun das Imin 27 mit Ethylmagnesiumbromid deprotoniert und mit β -Phenylethylbromid alkyliert. Nach Hydrolyse der alkylierten Schiff'schen Base erhielt ich das Keton 24 in einer Ausbeute von 63%. Dies entspricht der Literaturausbeute⁹⁾.



Folgende spektroskopische Befunde beweisen eine erfolgreiche Reaktion:

Das Produkt zeigt im IR-Spektrum eine Carbonylbande bei 1700 cm^{-1} .

Das Verhältnis von aliphatischen zu aromatischen Protonen im ^1H -NMR-Spektrum beträgt 2,67 (Theoretisch: 2,60).

Im Massenspektrum erscheint der erwartete Molekülpeak von $M^+ = 202$.

Die Umsetzung des Ketons 24 mit Methylmagnesiumiodid erfolgte nach Literatur⁸⁾ und lieferte den Alkohol 15 in einer Ausbeute von 92%.

Die spektroskopischen Daten sprechen für eine erfolgreiche Reaktion:

Die Carbonylbande im IR-Spektrum bei 1700 cm^{-1} ist verschwunden; bei 3450 cm^{-1} tritt eine breite OH-Bande auf.

Das Verhältnis der aliphatischen zu aromatischen Protonen im ^1H -NMR-Spektrum beträgt 3,50 (Theoretisch: 3,40). Im aliphatischen Bereich tauscht ein Proton aus.

Im Massenspektrum erscheint der höchste Peak bei $M^+ = 200$. Offensichtlich dehydratisiert das Molekül während der Aufnahme des Spektrums.

Da trans-verknüpfte Ringsysteme eine längere Retentionszeit haben als cis-verknüpfte, kann man anhand der Retentionszeiten den größeren Peak, welcher um zwei Minuten eher erscheint, der cis-Form zuordnen. Dies wird auch durch das ^1H -NMR-Spektrum bestätigt, in welchem das Singulett der cis-Form von 6 bei 1,25 ppm deutlich stärker ausgeprägt ist als das entsprechende Singulett der trans-Form.

Auffällig ist die quantitative Ähnlichkeit der Cyclisierungsprodukte der beiden Alkohole 5 und 15.

Alkohol 5 liefert bei der Cyclisierung 67% cis-Produkt und 33% trans-Produkt.

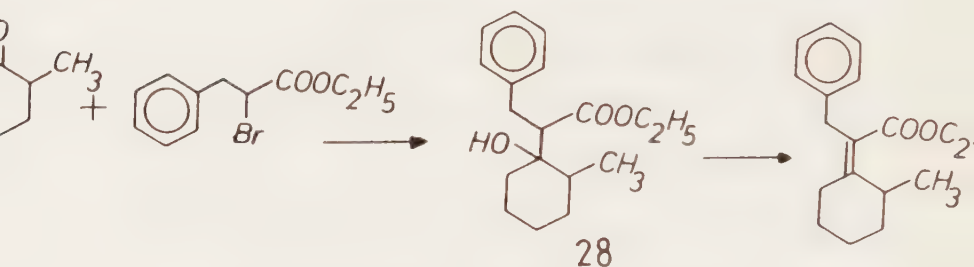
Alkohol 15 liefert unter gleichen Cyclisierungsbedingungen 64% cis-Produkt und 35% trans-Produkt.

Dieses Ergebnis zeigt, daß es unerheblich ist, ob sich die alkoholische Hydroxylfunktion am C1- oder am C2-Atom des Cyclohexanrings befindet.

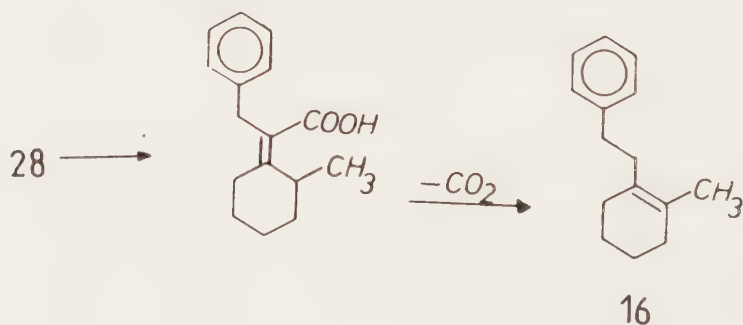
2.2. Synthese von 1-Methyl-2-phenylethylcyclohexen 16

Diese Substanz wurde bereits von Grewe¹¹⁾ auf folgendem Weg hergestellt:

2-Methylcyclohexanon wurde in einer Reformatsky-Reaktion mit 2-Brom-3-phenylpropionsäureester umgesetzt.

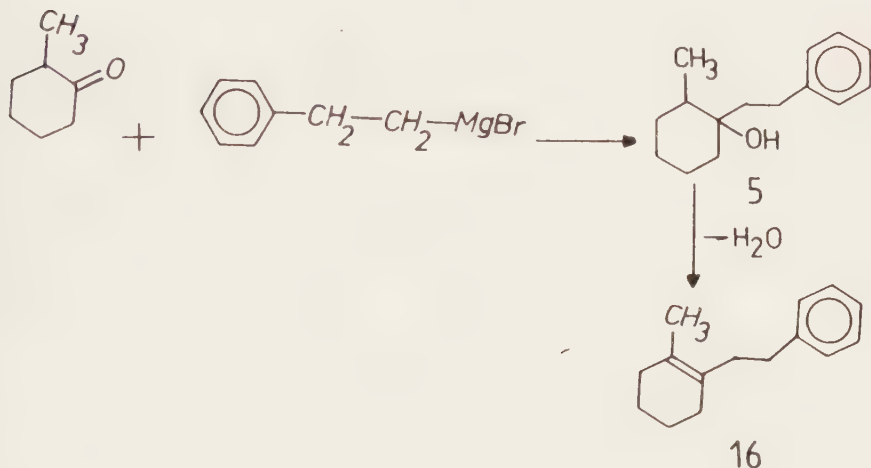


Der entstandene β -Hydroxyester wurde dehydratisiert, hydrolysiert und anschließend die freie Säure thermisch decarboxyliert.



2.2.1. Syntheseplanung

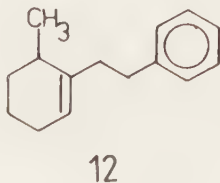
Da mir die Methode nach Grewe zu umständlich erschien, plante ich, das Olefin 16 durch Dehydratisierung des Alkohols 5 herzustellen. Dieser war nach Reimann³⁾ leicht durch eine Grignard-Reaktion zu erhalten:



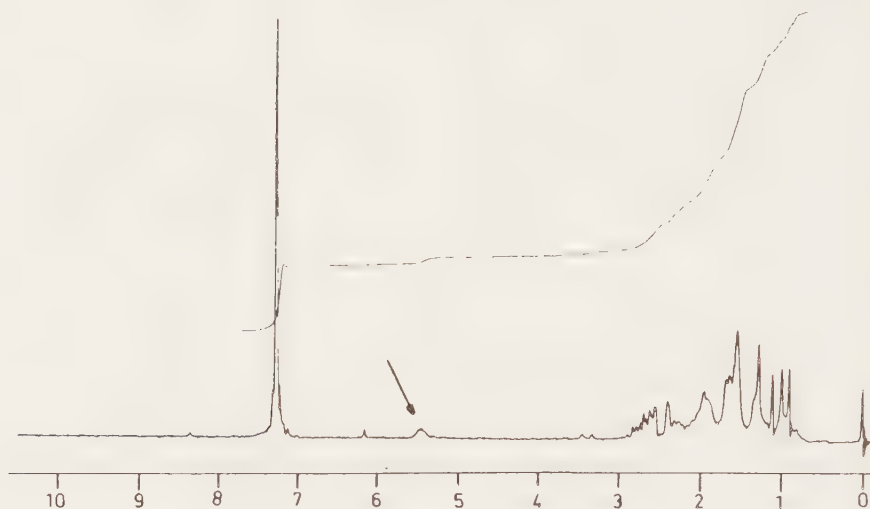
Nach Darstellung des Alkohols 5 versuchte ich durch Anwendung verschiedener Dehydratisierungsmittel zum Olefin 16 zu gelangen.

Zur Anwendung kamen KHSO_4 , SnCl_4 und $\text{SOCl}_2/\text{Pyridin}$ nach einer Vorschrift von Reimann und Zymalkowski¹²⁾.

Diese Methoden führten jedoch alle zu einer Bildung der Doppelbindungsisomeren 16 und 12.



Dieser Tatbestand war im ^1H -NMR-Spektrum deutlich an einem schwachen olefinischen Signal zu erkennen, wogegen das Cyclohexenderivat 16 kein olefinisches Proton besitzt.

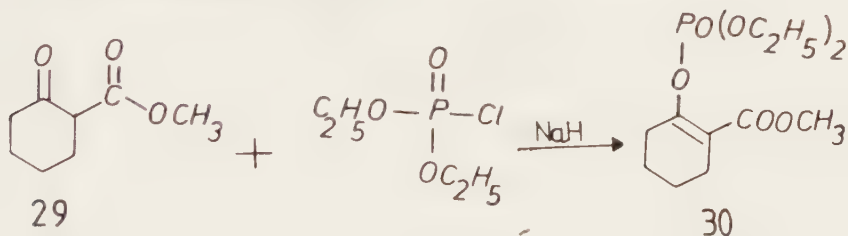


Da offenbar alle Dehydratisierungsmethoden zu einem Isomerengemisch führen und auch Grewe¹¹⁾ die Lage der Doppelbindung nicht überprüft hat, suchte ich nach einer Methode zur selektiven Darstellung 1,2-disubstituierter Cyclohexene. Eine solche Möglichkeit besteht in der Überführung von β -Dicarbonylverbindungen in die entsprechenden Enolphosphate und anschließende Reaktion mit Lithiumdialkylcupraten¹³⁾.

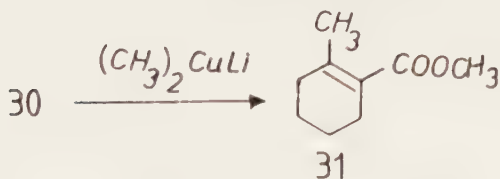
2.2.2. Synthese von 2-Methylcyclohexencarbon- säureethylester

2.2.2.1. Syntheseplanung

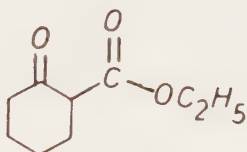
Sum und Weiler¹³⁾ setzten Cyclohexanoncarbon-
säuremethylester 29 mit Phosphorsäurediethylester-
chlorid zum Enolphosphat 30 um.



Das Enolphosphat 30 reagierte mit Lithiumdimethyl-
cuprat in einer Ausbeute von 90% zum 2-Methylcyclo-
hexencarbonsäuremethylester 31.

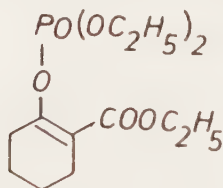


Wie meine Versuche zeigten, reagiert der Methylester 29 in gleicher Weise wie der entsprechende Ethylester 22.



22

Für größere Ansätze griff ich daher auf den käuflichen Ethylester 22 zurück. Dieser wurde nach der oben angegebenen Methode in das Enolphosphat 32 überführt.



32

Bei dieser Reaktion erhielt ich eine Ausbeute von 92%.

Der Ester 32 war leider nicht unzersetzt destillierbar, erwies sich aber als rein genug für die weitere Verwendung.

Im IR-Spektrum erscheinen folgende charakteristische Peaks:

Die Estercarbonylgruppe bei 1720 cm^{-1} , die P-O-Einfachbindungsvalenzschwingung bei 1050 cm^{-1} und die P=O-Doppelbindungsvalenzschwingung bei 1300 cm^{-1} .

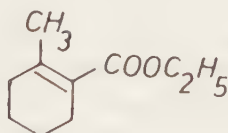
Aufgrund der vielen aliphatischen Protonen ist das ^1H -NMR-Spektrum relativ unübersichtlich, dennoch sind einige charakteristische Signale zu erkennen.

Von $4,00 - 4,50\text{ ppm}$ erscheint ein Multiplett, welches den drei $-\text{O}-\text{CH}_2$ -Gruppen entspricht.

Ein Multiplett von $2,20 - 2,80\text{ ppm}$ entspricht 4 Protonen des Cyclohexenringes, die der Doppelbindung benachbart sind.

Die restlichen Signale können im einzelnen nicht mehr zugeordnet werden.

Das Zwischenprodukt 32 wurde nun mit Lithiumdimethylcuprat zur Reaktion gebracht. Ich erhielt danach den gewünschten Ester 33 in einer Ausbeute von 85%.



33

Die Verbindung 33 wurde bereits 1905 auf einem wesentlich umständlicheren Weg hergestellt ¹⁴⁾.

Die Struktur des Esters 33 wird durch folgende Daten eindeutig belegt:

Im IR-Spektrum erscheint bei 1720 cm^{-1} eine Carbonylbande.

Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint bei 4,25 ppm ein Quartett, welches der $-\text{O}-\text{CH}_2$ -Gruppe entspricht.

Bei 1,33 ppm erscheint ein Triplett, welches von der alkoholischen Methylgruppe verursacht wird.

Bei 2,05 ppm zeigt sich ein Singulett, welches der ringständigen Methylgruppe zugeordnet werden muß. Dies beweist auch gleichzeitig die Existenz der Doppelbindung, da man im entsprechenden gesättigten Ester ein Dublett bei niedrigen ppm-Werten erwarten müßte.

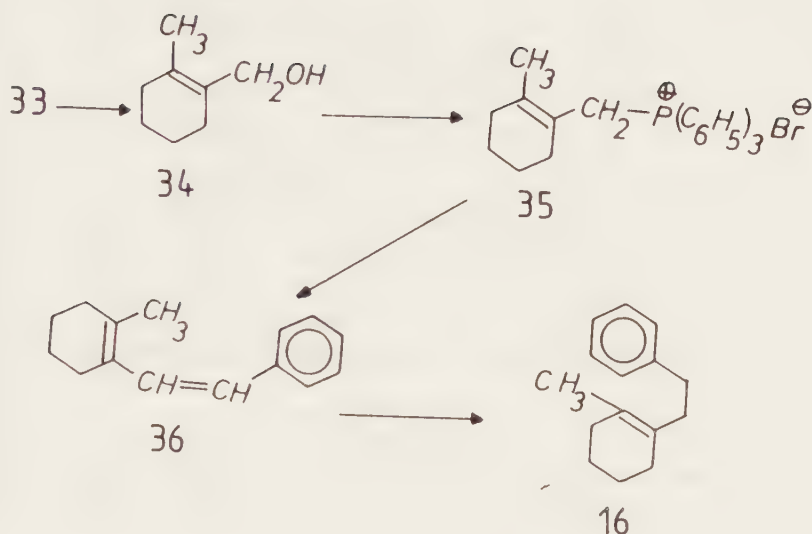
Im olefinischen Bereich ist kein Signal sichtbar.

Im Massenspektrum erscheint der erwartete Molekülpeak bei $M^+ = 168$.

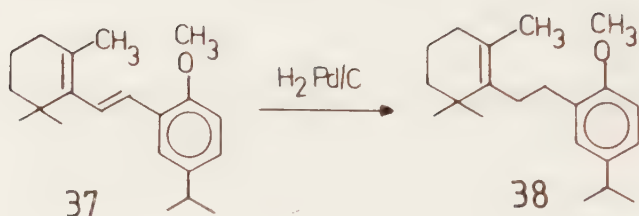
Nach alkalischer Hydrolyse erhielt ich eine saure Substanz, die nach dem Umkristallisieren aus Ethanol/Wasser einen Schmelzpunkt von 83°C besitzt (Literaturangabe¹⁴⁾; Fp. = 87°C).

Die Werte der CHN-Analyse der Carbonsäure stimmen ausreichend mit der Theorie überein (siehe Seite 133).

Mit dem Ester 33 war nun der olefinische Teil der Zielverbindung 16 vorhanden. Die weitere Syntheseplanung sah folgendermaßen aus:

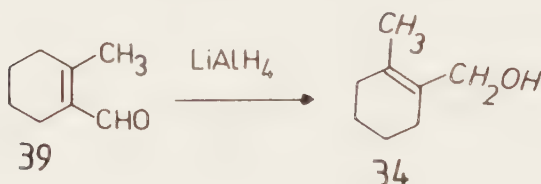


Der Ester 33 sollte unter Erhaltung der Doppelbindung zum Alkohol 34 reduziert werden. Dies ist unter Umständen mit Lithiumaluminiumhydrid möglich, obwohl in einigen Fällen konjugierte Doppelbindungen von Lithiumaluminiumhydrid reduziert werden ¹⁵⁾. Aus dem Alkohol 34 sollte mittels Triphenylphosphinhydrobromid das Wittig-Reagenz 35 hergestellt werden. Die Umsetzung von Alkoholen zu Phosphoniumsalzen auf diese Weise ist in der Literatur bekannt ¹⁶⁾. Das Phosphoniumsalz 35 sollte dann mit Benzaldehyd zum konjugierten Dien 36 umgesetzt werden. Da die Styryl-Doppelbindung sterisch leichter zugänglich ist, sollte sich 36 selektiv zu 16 hydrieren lassen. Eine analoge Hydrierung ist in der Literatur beschrieben ¹⁷⁾. Dabei wurde das Dien 37 selektiv zu 38 hydriert.



2.2.3. Darstellung von 1-Methyl-2-hydroxymethylcyclohexen

Ohloff¹⁸⁾ hat den ungesättigten Aldehyd 39 mit Lithiumaluminiumhydrid zu dem von mir benötigten Alkohol 34 reduziert.



Demnach erschien es wahrscheinlich, daß mit Lithiumalanat auch die Reduktion des Esters 33 unter Erhalt der Doppelbindung durchführbar ist. Wie die Spektraldaten zeigten, verlief die Reaktion so wie ich es erhoffte, und ich konnte den Alkohol 34 mit einer Ausbeute von 89% darstellen. Die Struktur 34 wird durch folgende Daten zweifelsfrei belegt:

Ich erhielt einen Siedepunkt von 96°C bei 17 mmHg (Literatur¹⁸⁾: 90°C / 10 mmHg) und einen Brechungsindex $n_D^{20} = 1,493$ (Literatur¹⁸⁾: $n_D^{20} = 1,491$.

Im IR-Spektrum findet sich keine Carbonylbande mehr, dafür eine breite OH-Bande bei 3300 cm^{-1} .

Im ^1H -NMR-Spektrum findet man ein Singulett bei 4,12 ppm. Dafür kommt nur die $\text{CH}_2\text{-O}$ -Methylgruppe in Frage. Das Verhältnis der übrigen Protonen zu den zwei Methylprotonen beträgt 6,11. Es stimmt damit gut mit dem theoretischen Wert 6,00 überein.

Im aliphatischen Bereich tauscht ein Proton aus. Bei 1,70 ppm tritt ein Singulett auf, welches durch die Methylgruppe verursacht ist. Diese Ergebnisse beweisen auch, daß die Doppelbindung noch vorhanden ist. Wäre sie reduziert worden, so müßte man für die Methyl- und die Methylengruppe jeweils ein Dublett erhalten.

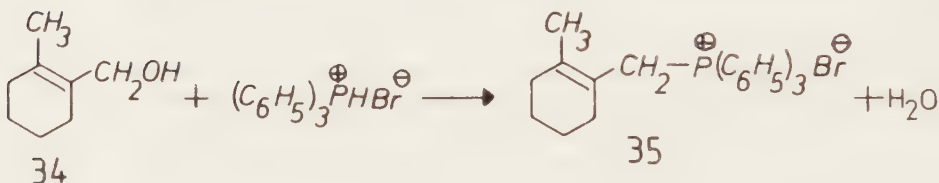
Der olefinische Bereich ist frei von Signalen.

Um ein festes Derivat für eine CHN-Analyse zu erhalten, brachte ich den Alkohol mit Phenylisocyanat zur Reaktion. Die Analysenwerte des entstandenen N-Phenylurethans bestätigen die Struktur 40 (siehe Experimenteller Teil Seite 135).



2.2.4. Darstellung des Phosphoniumsalzes 35

Die Synthese von Wittig-Reagenzien aus Alkoholen und Triphenylphosphinhydrobromid kann in der Weise durchgeführt werden, daß man den Alkohol und das Phosphinhydrobromid in Benzol am Wasserabscheider kocht bis sich die theoretische Menge Wasser abgeschieden hat ¹⁶⁾. Dieses Verfahren war auch in meinem Fall erfolgreich.



Allerdings erhielt ich kein kristallines Salz, sondern eine zähe, durchsichtige Masse, die erst nach mehrtägigem Aufbewahren im Kühlschrank fest wurde.

Das Phosphoniumsalz 35 läßt sich problemlos aus Ethanol, Chloroform oder Dichlormethan umkristallisieren. Dabei stellte sich heraus, daß das verwendete Lösungsmittel jedesmal in genau einmolarem Verhältnis im Kristallinat enthalten ist. Es läßt sich nicht durch Trocknen im Vakuum entfernen und ist im jeweiligen ^1H -NMR-Spektrum deutlich zu sehen. Für die Berechnung der theoretischen Werte der CHN-Analyse muß man zur Bruttoformel von 35 noch ein Molekül des verwendeten Lösungsmittels hinzurechnen.

Für die Struktur 35 spricht das ^1H -NMR-Spektrum und die CHN-Analyse:

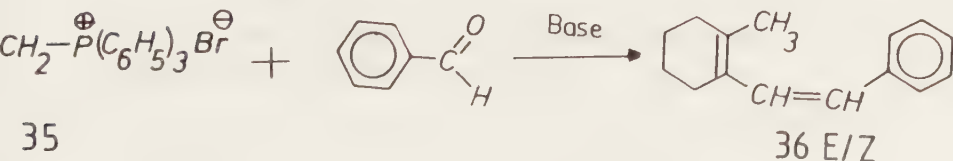
Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint von 7,60 - 8,10 ppm ein Multiplett, das den 15 aromatischen Protonen entspricht. Bei 4,50 ppm erscheint ein Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 14 Hertz. Hierbei muß es sich um die mit dem Phosphoratom verbundene Methylen-Gruppe handeln.

Das Verhältnis von aromatischen zu aliphatischen Protonen wird mit 1,03 gefunden (Theoretischer Wert: 1,15).

Die Werte der CHN-Analyse stimmen gut mit den theoretischen Werten überein (siehe Experimenteller Teil Seite 136).

2.2.5. Umsetzung von 35 mit Benzaldehyd zu 36

Bei der Wittig-Reaktion werden zur Erzeugung des Ylids aus dem Phosphoniumsalz meist starke Basen verwendet. Gebräuchlich sind Phenyl- oder Butyllithium, Kalium tert.butylat oder auch, bei stärker aciden Phosphoniumsalzen, Natriumethanolat. Aufgrund der einfachen Handhabung entschied ich mich für Kalium tert.butylat. Das Phosphoniumsalz 35 wurde sowohl als Rohprodukt als auch umkristallisiert eingesetzt. Als Lösungsmittel verwendete ich tertiären Butanol sowie Dimethylformamid.



Die beste Ausbeute von 58% erzielte ich beim Einsatz des umkristallisierten Phosphoniumsalzes mit Dimethylformamid als Lösungsmittel. Das Produkt 36 muß unbedingt zur Weiterverarbeitung destilliert werden, um Phosphorverbindungen quantitativ zu entfernen, da diese als Katalysatorgift wirken können. Wurde 35 aus Ethanol umkristallisiert, so muß man zur Reaktion zweimolare Mengen an Base einsetzen, um den Ethanol zu binden.

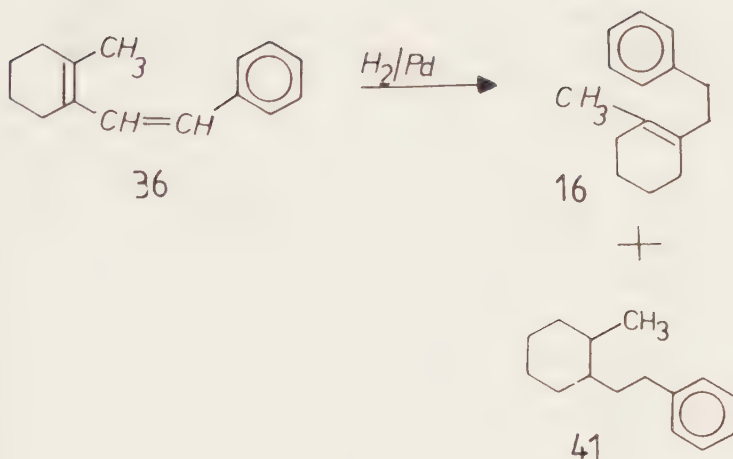
Die Struktur 36 wird durch folgende Daten untermauert: Das ^1H -NMR-Spektrum ist zu unübersichtlich, um einzelne Protonen zu identifizieren, da man auch mit dem Vorliegen einer E- und Z-Mischung zu rechnen hat. Das Verhältnis von aromatischen und olefinischen zu aliphatischen Protonen stimmt mit dem Wert 0,63 genau mit der Theorie überein.

Das Massenspektrum zeigt den erwarteten Molekülpeak von $\text{M}^+ = 198$.

CHN-Analyse siehe Experimenteller Teil Seite 137.

2.2.6. Hydrierung von 36 zu 16

Analog zur Literaturvorschrift¹⁷⁾ wurde 36 mit Palladium auf Kohle als Katalysator hydriert. Man erhält auf diese Weise die Zielverbindung 16 in sehr guter Ausbeute. Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint bei 0,80 ppm ein schwach ausgeprägtes Dublett. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, daß ein geringer Prozentsatz des Hydrierungsproduktes vollständig durchhydriert wurde. Ein Austausch des Katalysators Palladium/Kohle gegen den Katalysator Palladium/Bariumsulfat führte jedoch zum genau gleichen Ergebnis.



Das Verhältnis von aromatischen zu aliphatischen Protonen beträgt theoretisch 0,33.

Gefunden wird ein Wert von 0,32. Obwohl dieser Wert zufriedenstellend mit der Theorie übereinstimmt, könnte er dennoch die Vermutung bestärken, daß ein geringer Prozentsatz des durchhydrierten Produkts 41 vorliegt.

Im Massenspektrum erscheint der gewünschte Molekülpeak bei $M^+ = 200$. Hinter 200 erscheint noch ein schwacher Peak bei 202.

CHN-Analyse siehe Experimenteller Teil Seite 148.

Im Gaschromatogramm zeigt sich nur ein Peak mit einer Retentionszeit von 11 - 11,6 Minuten bei einer Ofentemperatur von 180°C.

Da ich keine Möglichkeit hatte, das in geringer Menge entstandene Produkt 41 abzutrennen, mußte ich es bei der folgenden Cyclisierung vernachlässigen.

Tabelle 1

Bedingungen	H ₂ SO ₄ 85% 100°C 3h	HBr AcOH 130°C 3h	HBr AcOH 80°C 1h	HBr AcOH 80°C 9h
-------------	--	----------------------	---------------------	---------------------

Olefin

%	17,0	25,7	53,0	52,1
---	------	------	------	------

cis:trans

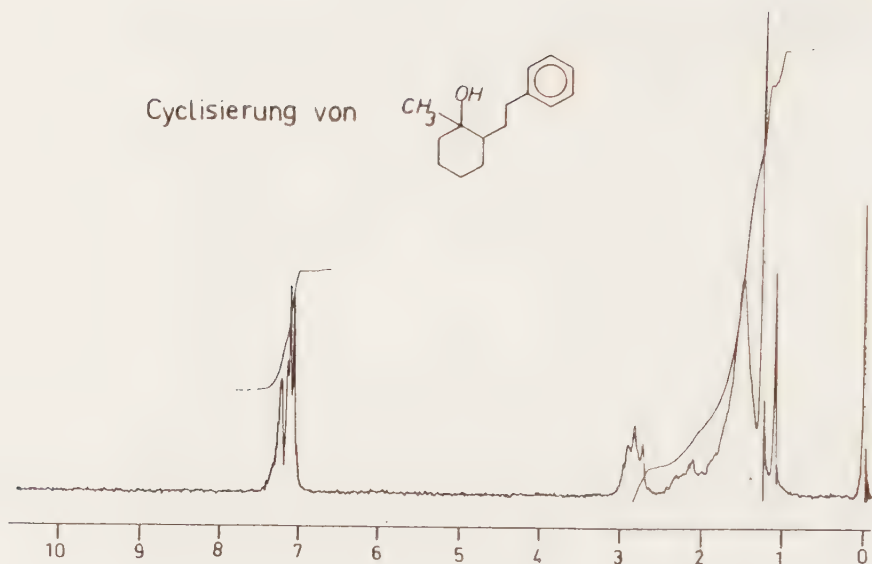
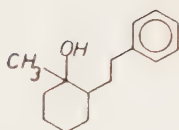
%	53,7:23,7	36,0:26,6	31,8:11,7	24,2:13,0
---	-----------	-----------	-----------	-----------

Da die Vorstufe 16 und die Cyclisierungsprodukte bekannt sind, erfolgte die Identifizierung der Reaktionsprodukte durch Vergleich der ¹H-NMR-Spektren und der Retentionszeiten in der Gaschromatographie. Bei den in der Tabelle angegebenen Werten fällt eine wechselnde Differenz zu 100% auf. Diese Differenz wird durch eine nicht identifizierte Substanz mit kürzerer Retentionszeit als die bekannten Verbindungen hervorgerufen.

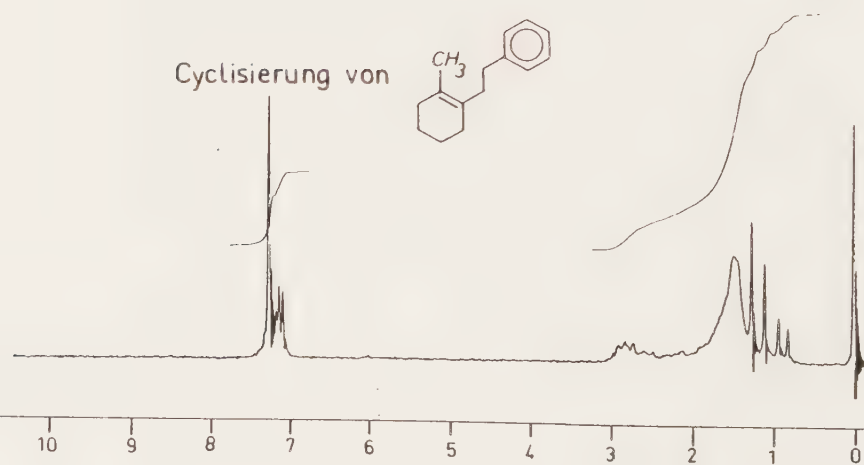
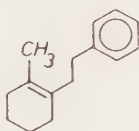
Der mögliche Einwand, die als Ausgangsolefin 16 deklarierte Substanz könnte das totalhydrierte Produkt 41 sein, wird dadurch entkräftet, daß bei jeder Cyclisierungsmethode eine unterschiedliche Menge davon auftritt. Ebenfalls für ein Vorhandensein von 16 im Cyclisierungsprodukt spricht das leicht erhöhte Verhältnis von aromatischen zu aliphatischen Protonen. Es wurde bei der Cyclisierung mit HBr AcOH 130°C 3h zu 0,31 gefunden. Der theoretische Wert beträgt 0,25.

Zum Vergleich sind hier die ¹H-NMR-Spektren der obengenannten Cyclisierung und der Cyclisierung des Alkohols 15 abgebildet.

Cyclisierung von



Cyclisierung von



Von Interesse war auch die Frage, ob die Cyclisierung eine reversible Reaktion ist oder nicht. Um dies zu klären, behandelte ich das Cyclisierungsprodukt des Alkohols 15 (64% cis-, 35% trans-Form) mit HBr AcOH 3 Stunden lang bei 130°C. Sollte die Reaktion reversibel sein, so müßte sich das Isomerengemisch zugunsten der trans-Form verschieben und es könnte ein Olefin auftreten. Nach Aufarbeiten des Ansatzes erhielt ich jedoch genau dieselbe Zusammensetzung des cis/trans-Octahydrophenanthrens 6. Das zeigt eindeutig, daß die Cyclisierung bei der Bogart-Cook-Reaktion keine reversible Gleichgewichtsreaktion sein kann.

Vergleicht man nun die Ergebnisse der Cyclisierung von 16, 5 und 15, so werden folgende Tatsachen deutlich:

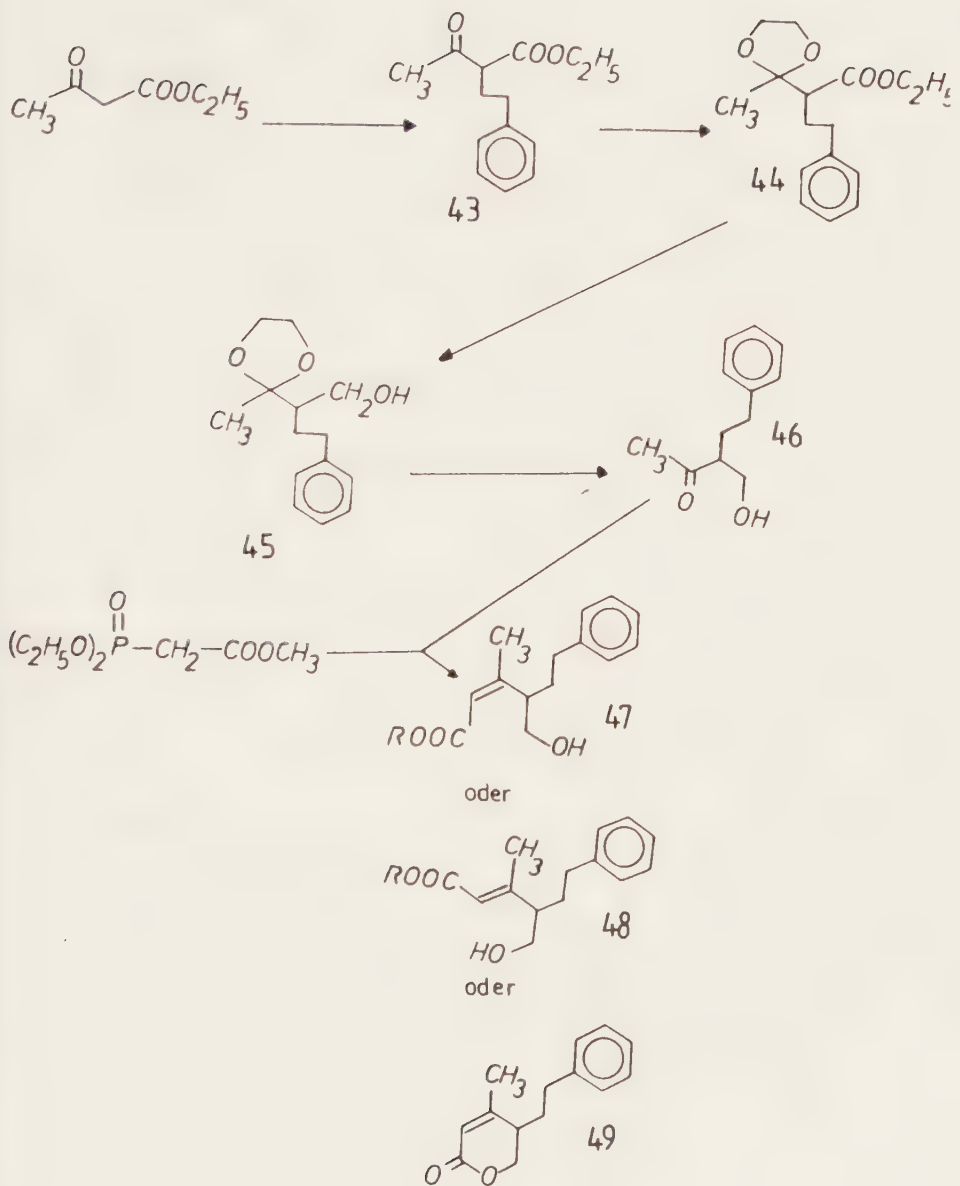
- 1) Der Alkohol 15 cyclisiert leichter als das Olefin 16, was vielleicht auf eine erhöhte Affinität der Hydroxylgruppe zur Schwefelsäure zurückzuführen ist.
- 2) Eine intermediäre Olefinbildung aus 15 tritt nicht ein, da das entsprechende Olefin sonst im Reaktionsprodukt nachweisbar wäre, weil es schwerer cyclisiert als 15.
- 3) Die Cyclisierung des Alkohols 5 läßt sich ohne intermediäre Olefinbildung nicht erklären, da, wie bereits in der Themenstellung erläutert, das spontan entstehende Carbeniumion zu einer Fünfring-Spiroverbindung cyclisieren würde.
- 4) Die Lage der Doppelbindung hat bei stickstofffreien Verbindungen keinen Einfluß auf die Konfiguration des Cyclisierungsproduktes.

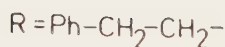
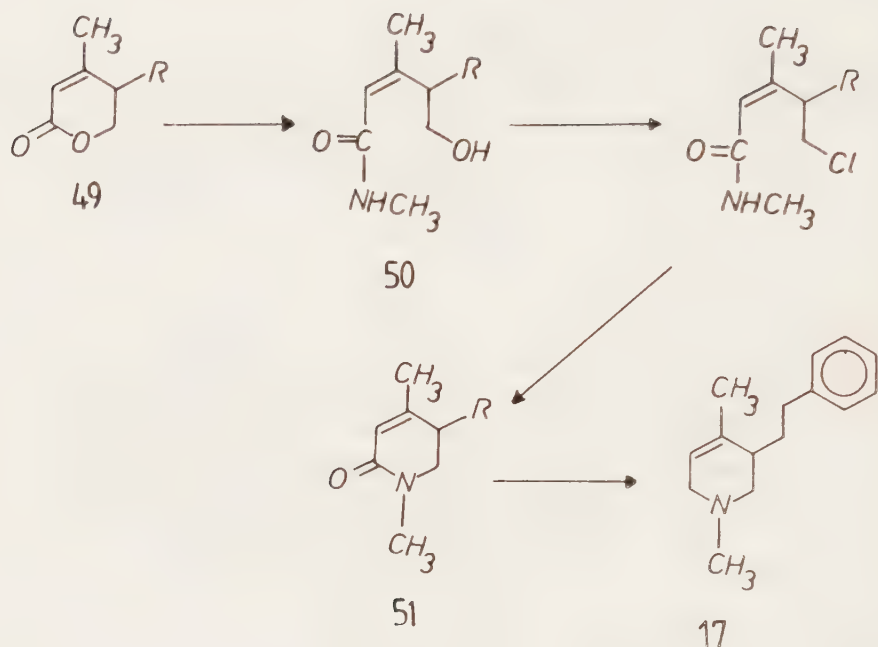
2.3. Synthese von 1,4-Dimethyl-5 β -phenylethyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin 17

2.3.1. Syntheseplanung

Da das Tetrahydropyridin 17 durch eine Borhydrid-Reduktion des entsprechenden Methiodids nicht zugänglich ist, weil bei diesen Reduktionen stets das höher substituierte Olefin entsteht, war zur Darstellung von 17 ein aufwendiger Weg nötig.

Der Syntheseplan sah folgendermaßen aus:





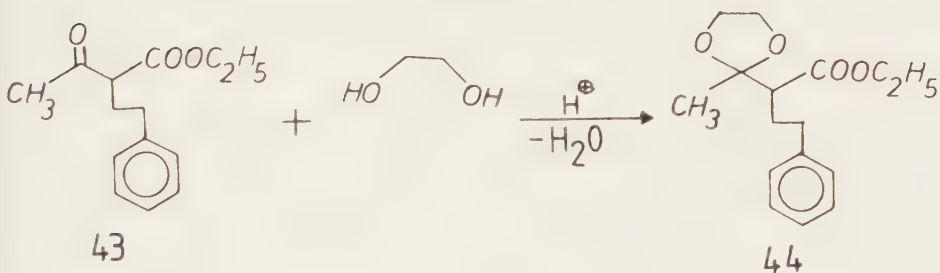
Acetessigester sollte nach einer Originalvorschrift¹⁹⁾ zu 43 alkyliert werden. Dieser Ketoester sollte dann ins Dioxolan 44 überführt und anschließend zu 45 reduziert werden. Nach Spaltung des Dioxolans 45 zu 46 sollte zur Einführung der Doppelbindung eine Wadsworth-Emmons-Reaktion durchgeführt werden. Dabei sind theoretisch 3 Produkte denkbar:

Es können zwei offenkettige Hydroxyester 47 und 48 entstehen, von denen 47 zu einer Lactonbildung zu 49 befähigt ist. Es gibt Literaturbeispiele²⁰⁾ der Umsetzung von α -Hydroxyketonen mit Wadsworth-Emmons-Reagenzien, die direkt zum entsprechenden Lacton führen. Das Lacton 49 sollte hydrolytisch gespalten und ins Lactam 51 überführt werden, welches sich dann mit Lithiumaluminiumhydrid zur Zielverbindung 17 reduzieren lassen müßte.

2.3.2. Darstellung von 43

Acetessigester wurde nach der Originalvorschrift¹⁹⁾ mit β -Phenylethylbromid alkyliert.

2.3.3. Darstellung des Dioxolans 44



In der Regel werden Dioxolane hergestellt, indem man das Keton mit einer äquimolaren Menge Ethylenglycol und einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure in Benzol oder Toluol so lange kocht, bis sich die theoretische Menge Wasser abgeschieden hat. Auf diese Weise erhielt ich jedoch nur eine Ausbeute von 50%. Chloroform als Lösungsmittel erhöhte die Ausbeute auf 60%. Der Ketoester 43 ist offenbar sehr reaktionsträge.

Die destillative Trennung von 43 und 44 muß sehr sorgfältig durchgeführt werden, da beide Substanzen ähnliche Siedepunkte besitzen. Nach einem ausreichend großen Vorlauf erhält man jedoch ein sehr reines Produkt 44.

Das ^1H -NMR-Spektrum und die CHN-Analyse belegen eine erfolgreiche Synthese:

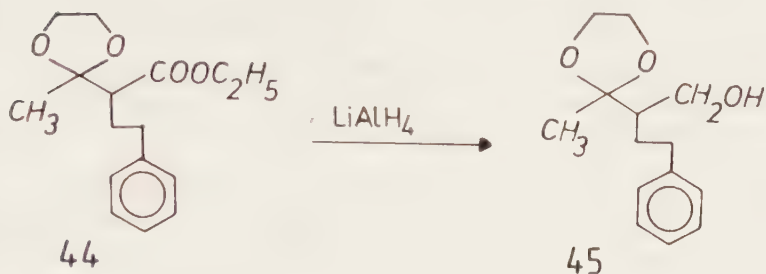
Das Verhältnis von aromatischen zu aliphatischen Protonen wird zu 0,30 gefunden. Dieses Ergebnis stimmt zufriedenstellend mit dem theoretischen Wert von 0,29 überein.

Die vier Protonen der Dioxolangruppe erscheinen als scharfes Multiplett von 3,70 - 4,15 ppm.

Im IR-Spektrum findet man bei 1740 cm^{-1} den Ester-carbonylpeak.

CHN-Analyse siehe Experimenteller Teil Seite 140.

2.3.4. Reduktion von 44 zu 45 mit Lithiumalanat



Die Reaktion ließ sich problemlos mit Lithiumalanat in Diethylether durchführen. Nach neutraler Aufarbeitung (um das Dioxolan nicht zu spalten) und Destillation wurden die analytischen Daten aufgenommen:

Im IR-Spektrum ist die Carbonylbande verschwunden, dafür tritt bei 3450 cm^{-1} eine breite OH-Bande auf.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt folgende charakteristische Merkmale:

Das Verhältnis von aromatischen zu aliphatischen Protonen beträgt 0,29. Der theoretische Wert ist 0,31.

Die vier Dioxolan-Protonen erscheinen als Singulett bei 4 ppm.

Im aliphatischen Bereich tauscht ein Proton aus.

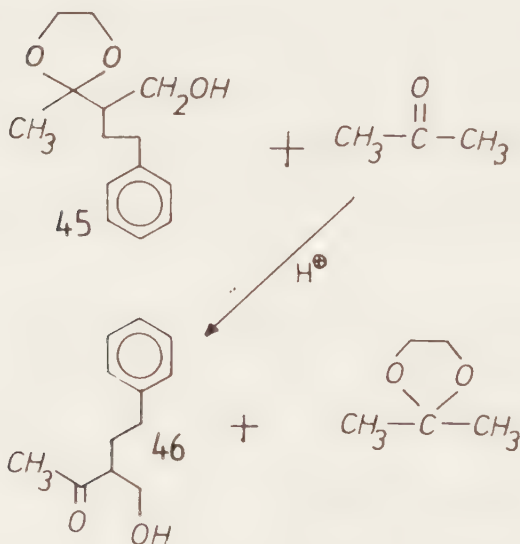
Nach D_2O -Austausch erscheint die alkoholische Methylengruppe als Dublett bei 3,75 ppm.

CHN-Analyse siehe Experimenteller Teil Seite 141.

2.3.5. Spaltung des Dioxolans 45 zum Hydroxyketon 46

Dioxolane lassen sich durch Behandeln mit verdünnten wäßrigen Säuren spalten. Da aber β -Hydroxyketone im Säuren leicht zu α,β -ungesättigten Ketonen dehydrieren, erschien mir eine solche Vorgehensweise als zu riskant.

Eine sehr schonende Methode zur Dioxolanspaltung besteht darin, daß man die Substanz in trockenem Aceton mit einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäure erhitzt³¹⁾. Dabei wird das Ethylenglycol auf das Aceton übertragen.



Die Anwendung dieser Methode führte problemlos zum gewünschten Keton 46.

Man findet im IR-Spektrum wieder eine Carbonylbande bei 1710 cm⁻¹. Bei 3450 cm⁻¹ taucht eine breite OH-Bande auf, was beweist, daß keine Dehydrierung stattgefunden hat.

Das Verhältnis von aromatischen zu aliphatischen Protonen im ^1H -NMR-Spektrum stimmt mit dem theoretischen Wert von 0,45 überein.

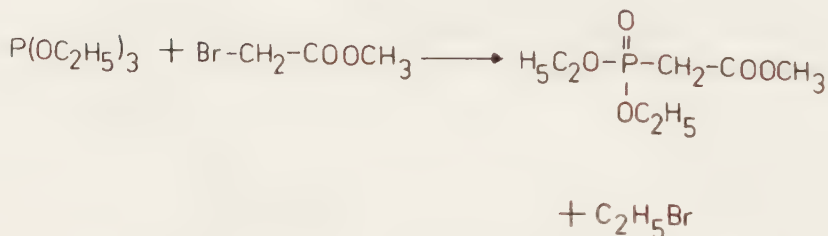
Im aliphatischen Bereich tauscht ein Proton aus.

CHN-Analyse siehe Experimenteller Teil Seite .

2.3.6. Umsetzung des Ketons 46 mit dem Wadsworth-Emmons-Reagenz 52

2.3.6.1. Synthese von Diethylphosphonmethylacetat 52

Die Darstellung des Phosphonats 52 wurde nach einer Originalvorschrift durchgeführt ²²⁾.



Die Reaktion des Ketons 46 mit dem in das entsprechende Natriumsalz überführte Phosphonat 52 lieferte nach der Aufarbeitung ein dünnschichtchromatographisch einheitliches Produkt.

Es galt nun die Frage zu klären, ob es sich hierbei um einen offenkettigen Hydroxyester handelte wie in 47 oder 48, oder ob das Lacton 49 vorlag.

Die Substanz läßt sich nicht unzersetzt destillieren. Das Destillat zeigt eine weitere Zone auf DC. Darum wurde das Produkt zur Aufnahme von Spektren säulenchromatographisch gereinigt.



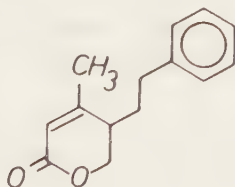
1 = Rohprodukt

2 = Destillat

Laufmittel: Diethylether

Im IR-Spektrum zeigt sich eine Carbonylbande bei 1740 cm^{-1} . Eine OH-Bande tritt nicht auf.

Dies ist bereits ein Hinweis auf das Vorliegen der Substanz 49.



49

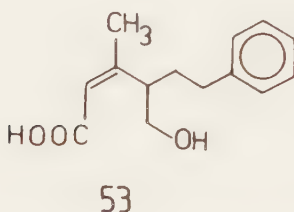
Im ^1H -NMR-Spektrum beträgt das Verhältnis von aromatischen zu aliphatischen Protonen 0,48 und nähert sich damit befriedigend dem theoretischen Wert von 0,50, welcher bei der Lactonstruktur vorliegt.

Bei 5,88 ppm erscheint ein olefinisches Proton.

Ein D_2O -Austausch ist nicht zu erkennen.

Im Massenspektrum erscheint der Molekülpeak bei $M^+ = 216$ und steht damit in Einklang mit der vermuteten Struktur 49.

Aus dem Reaktionsprodukt läßt sich durch alkalische Hydrolyse ein weißer Feststoff gewinnen. Die Werte der CHN-Analyse dieses Feststoffes entsprechen der offenkettigen Carbonsäure 53 (siehe Seite 147).



siehe Experimenteller Teil Seite 147

Die Darstellung der Hydroxycarbonsäure 53 ist insofern überraschend, weil nach Literaturangaben ²³⁾ 5-Hydroxycarbonsäuren spontan in die entsprechenden Lactone übergehen, oder anders ausgedrückt: Es scheint unmöglich zu sein, aus den Sechsring-Lactonen die offenen Carbonsäuren zu gewinnen.

Das Massenspektrum des Hydrolyseproduktes zeigt einen Molekülpeak bei $M^+ = 234$. Dieser Wert paßt zur Struktur 53. Außerdem läßt sich die Substanz durch zwanzigminütiges Erhitzen in Dioxan/Salzsäure wieder in das Reaktionsprodukt der Wadsworth-Emmons-Reaktion überführen. Dies ist dünnschichtchromatographisch leicht zu erkennen:



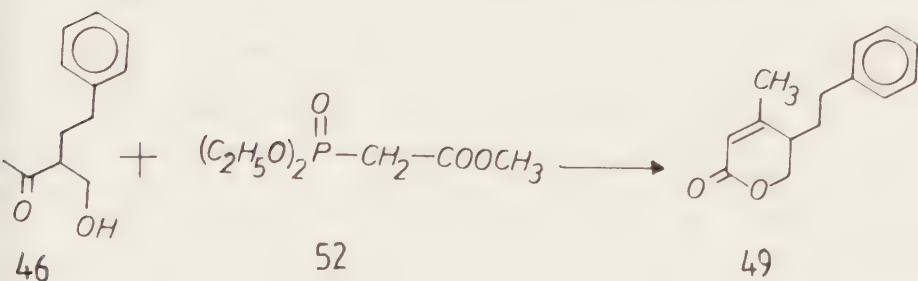
1 = Reaktionsprodukt des Ketons 46 mit dem Phosphonat 52

2 = Hydrolyseprodukt von 1

3 = Produkt nach saurer Behandlung von 2

Laufmittel: Diethylether

Diese spektroskopischen und chemischen Nachweise belegen eindeutig, daß bei der Reaktion des Ketons 46 mit dem Phosphonat 52 ausschließlich das Lacton 49 gebildet wird.

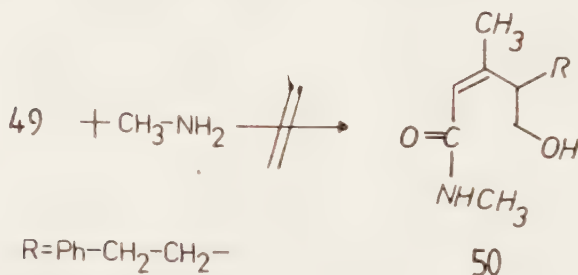


Offenbar muß die Hydroxygruppe des Ketons einen dirigierenden Einfluß auf den Reaktionsverlauf ausüben.

Mit der gelungenen Synthese des Lactons 49 war nun das Kohlenstoffgerüst der Zielverbindung komplett. Der Einbau des Stickstoffatoms in das Molekül sollte nun durch eine Aminolyse bewirkt werden.

2.3.6.2. Hydrolyseversuche von 49

Zunächst wurde das Lacton 49 mit ethanolischer Methylamin-Lösung umgesetzt, um zum Hydroxyamid 50 zu kommen.



Der Versuch mißlang jedoch. Als Produkt wurde unverändertes Lacton isoliert.

Auch ein Aminolyseversuch mit wäßrigem Ammoniak 25% schlug fehl. Daraufhin versuchte ich, eine Aminolyse mit Benzylamin durchzuführen, weil sich hierbei ohne Druckentwicklung höhere Temperaturen anwenden lassen. Ich erhielt ein festes Produkt, das jedoch im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kein olefinisches Proton mehr zeigte. Entweder führten die Reaktionsbedingungen zu einer Isomerisierung der Doppelbindungen in die ditertiäre Lage oder es hat möglicherweise eine Addition des Benzylamins, analog der Michael-Reaktion, an die Doppelbindung stattgefunden. Aufgrund dieses Mißerfolgs verfolgte ich diese Reaktion nicht weiter.

Eine andere Methode zur Spaltung von Lactonen besteht in der Behandlung mit Bromwasserstoffsäure ²⁴⁾. Man erhält dabei die entsprechenden Bromcarbonsäuren.

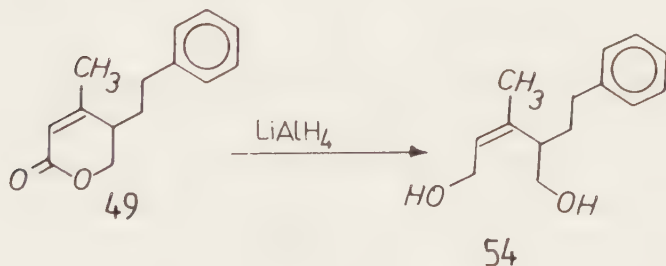


Nach der Aufarbeitung eines solchen Versuchs erhielt ich jedoch wieder das unveränderte Lacton 49.

Nach diesen Mißerfolgen suchte ich nach einem anderen Weg, den Lactonring zu öffnen. Diesen sah ich in der Reduktion des Lactons zum 1,5-Diolderivat.

2.3.7. Reduktion des Lactons 49 zum Diol 54

Die Umsetzung von 49 mit Lithiumalanat in Diethylether lieferte ein zähes, farbloses Öl. Es war nun zu klären, ob die Reduktion des Lactons tatsächlich zum Diol geführt hatte, und ob die Doppelbindung unversehrt geblieben war.



Im IR-Spektrum ist keine Carbonylbande mehr zu sehen. Bei 3400 cm^{-1} findet man eine breite OH-Bande. Die Reduktion hat demnach stattgefunden.

Eine schwache Bande bei 1650 cm^{-1} könnte eine olefinische $=\text{CH}$ -Valenzschwingung sein.

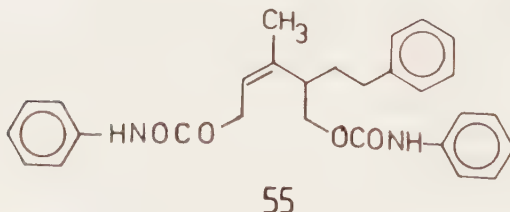
Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint bei 5,85 ppm ein Triplett, welches dem olefinischen Proton entsprechen muß.

Das Verhältnis der aromatischen zu den aliphatischen Protonen beträgt 0,33. Der theoretische Wert ist 0,35.

Im aliphatischen Bereich tauschen zwei Protonen aus.

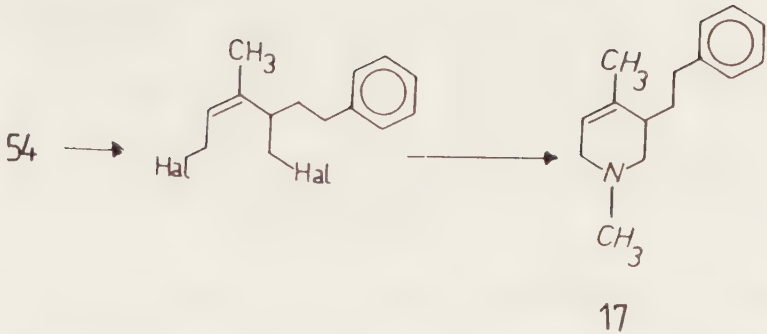
Die Methylgruppe erscheint als scharfes Dublett mit einer Kopplungskonstante von 2 Hertz bei 1,72 ppm. Die Aufspaltung wird durch eine Allylkopplung mit dem olefinischen Proton bewirkt.

Um ein festes Derivat für eine CHN-Analyse zu erhalten, wird mit Phenylisocyanat ein Phenyldiurethan 55 gebildet.



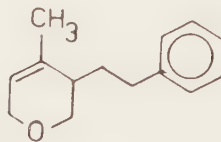
Die CHN-Daten passen zur Struktur 55 (siehe Experimenteller Teil Seite 145).

Nachdem die Darstellung von 54 gelungen war, sollten die beiden Hydroxylgruppen gegen Halogen ausgetauscht werden und anschließend mit Methylamin der Ring zu 17 geschlossen werden.

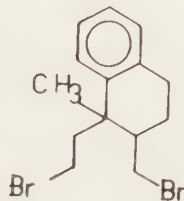


Der Austausch eines primären Alkohols gegen Brom ist prinzipiell durch Anwendung von Bromwasserstoffsäure möglich. Die stark sauren Reaktionsbedingungen könnten jedoch zu folgenden Nebenreaktionen führen:

- 1) Aus einem 1,5-Diolderivat könnte ein Pyrranderivat entstehen.



- 2) Die in 54 enthaltene Doppelbindung könnte entweder Bromwasserstoff addieren oder, nach Bildung eines Carbeniumions, den Aromaten elektrophil substituieren.



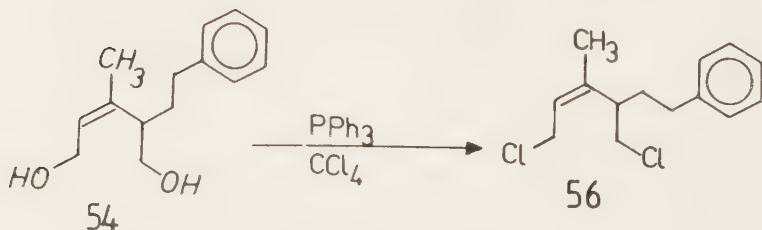
Damit wäre die Cyclisierung vorweggenommen.

Es mußte also eine Methode gefunden werden, die beiden Hydroxygruppen unter neutralen Bedingungen gegen Halogen auszutauschen. Eine solche Methode wurde von Appel²⁵⁾ entwickelt. Dabei wird der primäre Alkohol mit einer äquimolaren Menge Triphenylphosphin in Tetrachlorkohlenstoff erhitzt. Es entstehen dabei das Alkylchlorid, Triphenylphosphinoxid und Chloroform.



2.3.8. Umsetzung von 54 nach Appel zum Dichlorid 56

Diese Methode wendete ich nun auf das Diol 54 an. Schon nach kurzer Reaktionszeit begann im Ansatz eine weiße Masse auszufallen, die aus Triphenylphosphinoxid bestand. Nach dem Aufarbeiten erhielt ich ein gelbes öl. Um das Produkt von restlichem Triphenylphosphinoxid abzutrennen, führte ich eine Hochvakuumdestillation durch. Beim Vergleich der beiden ¹H-NMR-Spektren des Rohprodukts sowie des Destillats fiel auf, daß die destillierte Substanz ein schlechteres Spektrum lieferte als das Rohprodukt. Das potentielle Dichlorid 56 scheint sich demnach leicht zu zersetzen. Dafür spricht auch die Tatsache, daß weder vom Rohprodukt noch vom Destillat im Massenspektrum ein passender Molekulpeak auftaucht. So bleibt leider die Charakterisierung der Substanz 56 etwas unvollständig.



Zur Aufnahme möglichst guter Spektren wurde das Rohprodukt einmal säulenchromatographisch gereinigt.

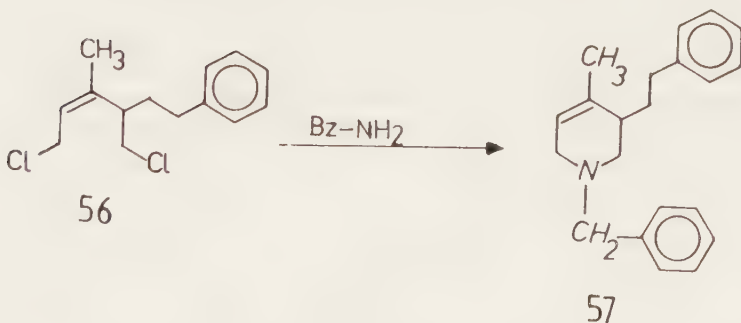
Im IR-Spektrum ist keine OH-Bande mehr zu sehen.

Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint bei 5,72 ppm ein Triplett, welches dem olefinischen Proton entspricht. Die Integration ist etwas erniedrigt.

Das Verhältnis von aromatischen zu aliphatischen Protonen beträgt 0,39. Der theoretische Wert ist 0,41.

Trotz der Schwierigkeit, die Struktur von 56 sicher zu beweisen, setzte ich es als Rohprodukt zur Weiterverarbeitung ein in der Hoffnung, durch Einführung des basischen Stickstoffs bessere Reinigungsmöglichkeiten zu haben.

2.3.9. Reaktion des Dichlorids 56 mit Benzylamin



Das frisch hergestellte Dichlorid 56 wurde mit überschüssigem Benzylamin in Toluol als Lösungsmittel umgesetzt. Nach sauer-basischer Abtrennung des Reaktionsproduktes erhielt ich ein gelbes Öl, welches über das Chromatotron gereinigt wurde. Aufgrund der Unreinheit des eingesetzten Dichlorids war zwar die Ausbeute gering, aber die Struktur 57 konnte nun eindeutig bewiesen werden:

Im olefinischen Bereich des ^1H -NMR-Spektrums erscheint ein breites Singulett bei 5,54 ppm. Es handelt sich um das olefinische Proton. Diesmal entspricht die Integration genau einem Proton.

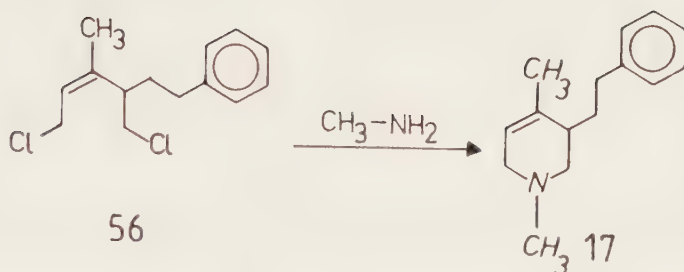
Das Verhältnis aromatischer zu aliphatischen Protonen beträgt 0,67. Der theoretische Wert ist 0,71.

Das Massenspektrum zeigt den gewünschten Molekülpeak von $\text{M}^+ = 291$.

Als Derivat für eine CHN-Analyse wurde ein Methiodid hergestellt. Die erhaltenen Werte passen zu Struktur 57 (siehe Experimenteller Teil Seite 147).

2.3.10. Reaktion des Dichlorids 56 mit Methylamin

Da die Substanz 57 nicht zu meinen Zielverbindungen gehört, versuchte ich nun, das Dichlorid 56 mit ethanolischer Methylamin-Lösung umzusetzen. Da das Methylamin leicht flüchtig ist, mußte dazu ein Druckgefäß verwendet werden. Ein Vorteil gegenüber der Reaktion mit Benzylamin besteht darin, daß überschüssiges Methylamin im Vakuum abgezogen werden kann, wogegen das überschüssige Benzylamin chromatographisch abgetrennt werden mußte.



Wieder wurde frisch hergestelltes Dichlorid 56 als Rohprodukt eingesetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt ich ein dünnstschichtchromatographisch einheitliches Produkt.

Laufmittel: Chloroform 50 ml

Methanol 3 ml

Ammoniak 25% 0,3 ml



Dieses Produkt lieferte auch ohne weitere Reinigung ein vorzügliches ^1H -NMR-Spektrum.

Bei 5,45 ppm erscheint ein breites Singulett aufgrund des olefinischen Protons. Die Integration entspricht genau einem Proton.

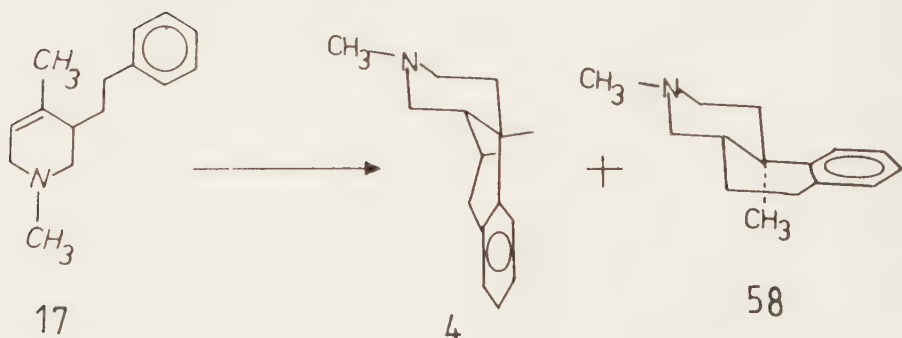
Das Verhältnis aromatischer zu aliphatischen Protonen stimmt mit 0,33 genau mit dem theoretischen Wert überein.

Die 4-Methylgruppe erscheint, wie erwartet, aufgrund der Allylkopplung als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 2 Hertz bei 1,68 ppm

Das Massenspektrum zeigt den erwarteten Molekülpeak von $M^+ = 215$

Zur Aufnahme einer CHN-Analyse wird ein Methiodid dargestellt. Die erhaltenen Werte passen zur Struktur der Zielverbindung 17 (siehe Experimenteller Teil Seite 144).

2.3.11. Cyclisierungen von 17 zu cis- und trans-konfiguriertem Octahydrobenzo(f)isochinolin 4 und 58



Wie bereits in der Einleitung beschrieben, wurde die Substanz 4 von Reimann²⁾ durch Cyclisierung von 3 mit Bromwasserstoffsäure synthetisiert. Die trans-konfigurierte Substanz 58 wurde von Thyroff⁶⁾ auf anderem Wege dargestellt.

In Analogie zur Methode von Reimann²⁾ sollte meine Zielverbindung 17 zunächst mit Protonensäuren behandelt werden. Ich wählte dazu Phosphorsäure 85% und Bromwasserstoffsäure 48%.

Eine Identifizierung der beiden möglichen Reaktionsprodukte 4 und 58 sollte durch einen Vergleich der ¹H-NMR-Spektren leicht möglich sein. So lieferte die Cyclisierung der Vorstufe 17 mit den oben genannten Protonensäuren ausschließlich das cis-konfigurierte Produkt 4. Der Beweis wird erbracht, indem das erhaltene ¹H-NMR-Spektrum in jedem Punkt mit dem Spektrum der von Reimann²⁾ erhaltenen Substanz übereinstimmt.

Um die Reihe der Cyclisierungsmittel zu erweitern, wurde die Cyclisierung noch mit einigen Lewis-Säuren durchgeführt. In der Literatur wird die erfolgreiche Anwendung von Aluminiumbromid in Kohlenstoffdisulfid als Cyclisierungsmittel zur Synthese von Benzomorphanen beschrieben²⁶⁾. Hargasser⁵⁾ konnte durch Anwendung des Lewis-Säure-Komplexes Phosphorsäure/Bortrifluorid eine teilweise trans-Cyclisierung von 9 zu 10 erreichen (siehe Seite 4).

So kamen also noch folgende Cyclisierungsmittel zur Anwendung:

AlBr_3 in Kohlenstoffdisulfid

H_3PO_4 BF_3 unter verschiedenen Bedingungen

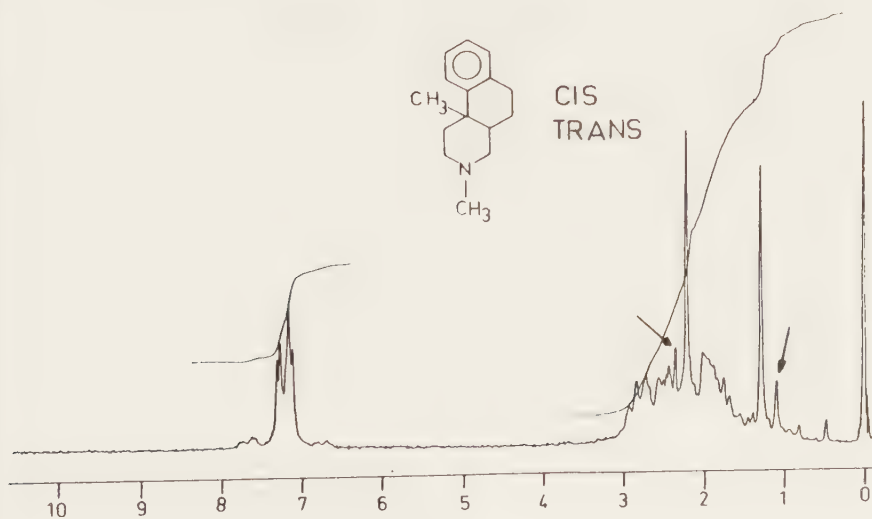
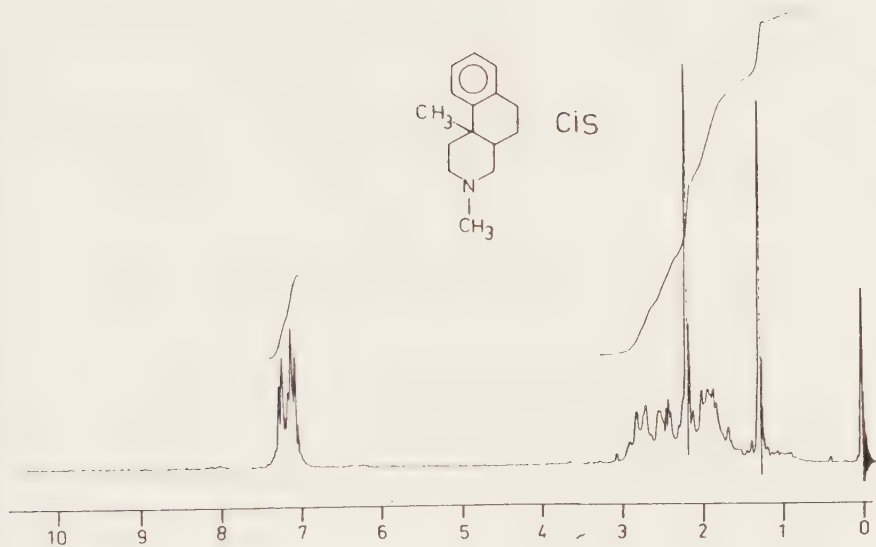
Bortrifluoridetherat

Die Ergebnisse der Cyclisierungen sind in Tabelle 2 aufgelistet:

Reaktionsbedingungen			Struktur des Produkts
H_3PO_4 85%	150°C	3 h	cis
HBr 48%	140°C	18 h	cis
$AlBr_3 / CS_2$	20°C	3 h	cis
H_3PO_4 BF_3	100°C	5 h	cis / trans 80% : 12%
H_3PO_4 BF_3	60°C	23 h	cis / trans 88% : 9%
H_3PO_4 BF_3	120°C	3 h	cis / trans 90% : 8%
BF_3 -Etherat	70°C	7 h	Ausgangsprodukt

Die Anwendung von $AlBr_3/CS_2$ lieferte ausschließlich das cis-konfigurierte Produkt 4. Bei Verwendung des Lewis-Säure-Komplexes Phosphorsäure/Bortrifluorid trat jedoch, ähnlich wie bei Hargasser⁵⁾ ein geringer Anteil des trans-konfigurierten Produktes 5B auf. Die quantitative Zusammensetzung der Produkte wurde gaschromatographisch ermittelt.

Zum Vergleich sind hier die Spektren des cis-konfigurierten Produkts 4 und der Produktmischung cis/trans 80% : 12% abgebildet.



Bei beiden Spektren stimmt das Verhältnis der aromatischen zu aliphatischen Protonen befriedigend mit der Theorie überein.

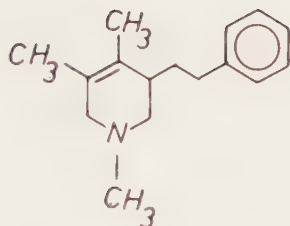
Die ppm-Werte der N-CH_3 -Gruppen und der angularen Methylgruppen sind im Experimentellen Teil angegeben (siehe Seite 14.).

Die Einwirkung von Bortrifluoridetherat auf die freie Base 17 brachte keine Umsetzung. Ich isolierte wieder unverändertes Ausgangsprodukt.

Die Ursache für das Entstehen von trans-Isomeren bei der Anwendung von Phosphorsäure/Bortrifluorid kann im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter verfolgt werden. Wie das Beispiel $\text{AlCl}_3/\text{CS}_2$ zeigt, genügt die Anwendung einer Lewis-Säure alleine nicht, um die Bildung von trans-Isomeren zu bewirken.

Was die Lage der Doppelbindung in 17 betrifft, scheint sie auch hier, bei Verwendung von Protonensäuren, keine Rolle zu spielen. Man könnte allerdings einwenden, daß die monotertiäre Doppelbindung vor der Cyclisierung in die ditertiäre Lage isomerisiert. Dann wäre der weitere Reaktionsverlauf identisch mit der von Reimann²⁾ durchgeführten Cyclisierung von 3 zu 4. Dies würde erklären, warum bei der Cyclisierung von 17 nach Übergang in 3 nur cis-konfiguriertes Produkt entsteht. Aufgrund dieses Einwands sollte eine Cyclisierungsvorstufe synthetisiert werden, in der keine Isomerisierungstendenz der Doppelbindungs Lage wie in 17 mehr besteht.

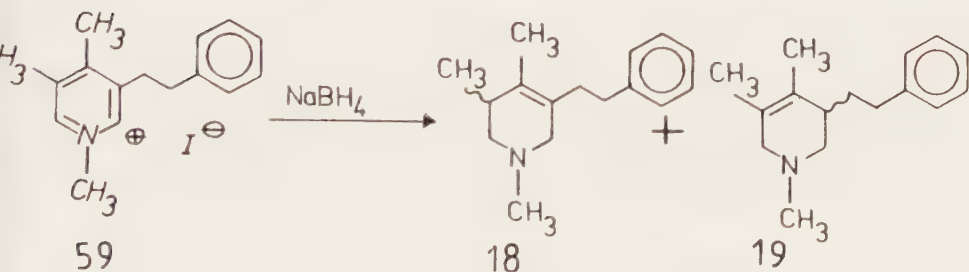
Diese Voraussetzung erfüllt die Zielverbindung 19.



19

2.4. Synthese der Zielverbindungen 18 und 19

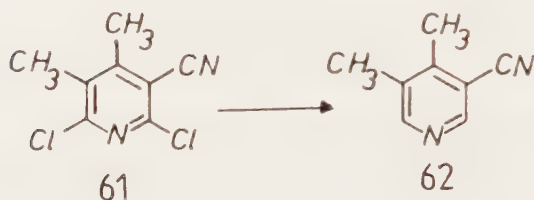
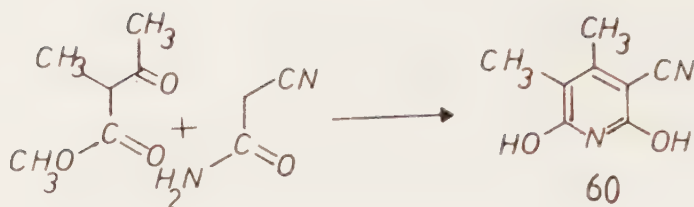
Die Verbindungen 18 und 19 sollten durch Borhydrid-Reduktion des entsprechenden Methoiodids 59 zugänglich sein.



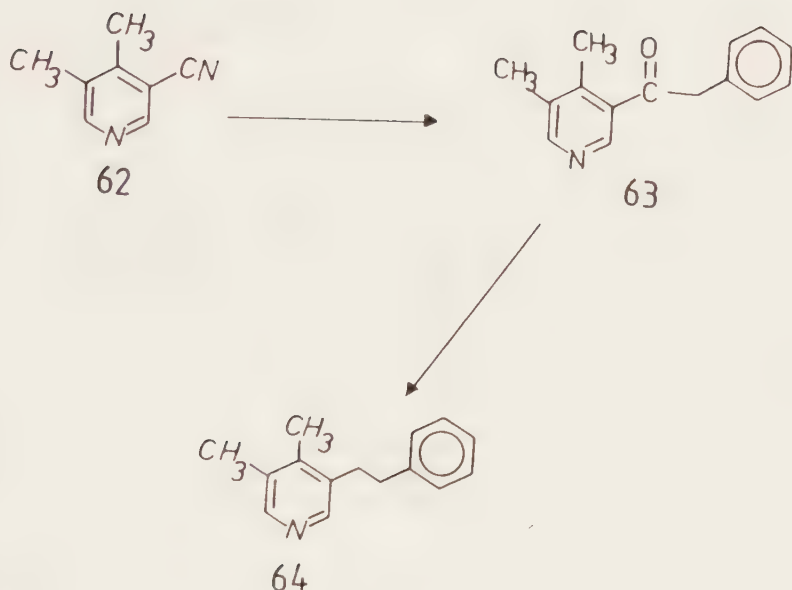
Da bei der Reduktion des Methoiodids 59 eine Mischung von 18 und 19 als Produkt zu erwarten ist, sollten die Zielverbindungen 18 und 19 durch eine Trennung des Gemisches zugänglich sein.

2.4.1. Syntheseplanung

Nach Literaturvorschrift²⁷⁾ läßt sich aus Cyanacetamid und 2-Methylacetessigsäuremethylester nach Guareschi das 2,6-Dihydroxypyridinderivat 60 herstellen:

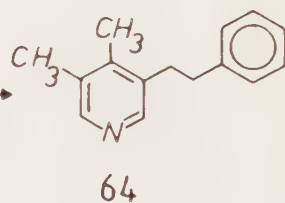
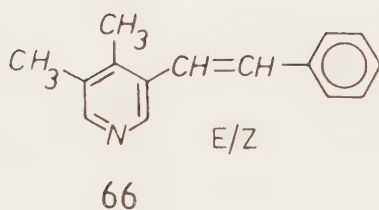
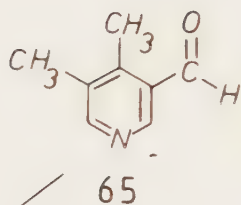
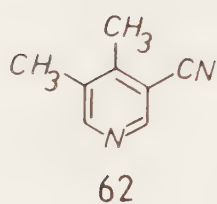


Nach derselben Literatur²⁷⁾ gelangt man von 60 aus über POCl_3 zum Dichlorpyridin 61 und aus diesem gewinnt man durch Hydrogenolyse das 4,5-Dimethyl-3-pyridinecarboxitril 62. Diese Reaktionsschritte ließen sich problemlos nachvollziehen. Der weitere Syntheseplan sah folgendermaßen aus:



Das Nitril 62 sollte in einer Grignard-Reaktion mit Benzylmagnesiumchlorid in das Keton 63 überführt werden. Dieses müßte sich nach Wolff-Kishner zum Phenylethylpyridinderivat 64 reduzieren lassen.

Sollte dieser Reaktionsweg versagen, bestünde noch die Möglichkeit, das Pyridinnitril 62 nach einer Vorschrift von Reimann²⁾ mit Raney-Nickel zum Pyridinaldehyd 65 zu reduzieren. Dieser sollte dann in einer Wittig-Reaktion mit Benzyltriphenylphosphoniumchlorid in das Styrylpyridinderivat 66 überführt werden. 66 sollte dann katalytisch zu 64 hydriert werden.

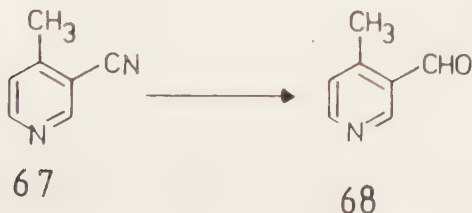


2.4.2. Reaktion des Nitrils 62 mit Benzylmagnesiumchlorid

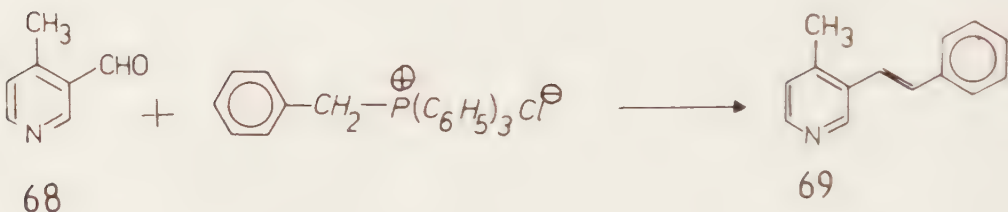
Die Reaktionen wurden in Diethylether und in Tetrahydrofuran durchgeführt. Es wurden, je nach Variante, entweder das Grignard-Reagenz oder das Nitril 62 vorgelegt. Beim Zutropfen entstand in Ether ein orangefarbener Niederschlag, in Tetrahydrofuran eine orangefarbene Lösung. Eine erfolgreiche Umsetzung konnte nicht erzielt werden. Auf DC erschien jedesmal ein unauftrennbares Produktgemisch. Im IR-Spektrum erscheint eine sehr schwache Carbonylbande. Aus dem Reaktionsprodukt konnte auch kein Nitril 62 mehr isoliert werden. Nebenreaktionen verschiedenster Art scheinen die Grignard-Reaktion unmöglich zu machen. Ein Grund hierfür liegt vielleicht in der C-H-Acidität der 4-Methylgruppe von 62. Auch wäre es möglich, daß eine Addition des Grignard-Reagenzes in die 2- bzw. 6-Position des Pyridinrings erfolgt, in Analogie zu Organolithiumverbindungen. Aufgrund dieser Schwierigkeiten ließ ich diese Methode fallen und wandte mich der Darstellung des Pyridinaldehyds 65 zu.

2.4.3. Syntheseplanung

Reimann,²⁾ gelang es, das Pyridinnitril 67 mit Raney-Nickel in einer Ausbeute von 53% zum Pyridinaldehyd 68 zu reduzieren.



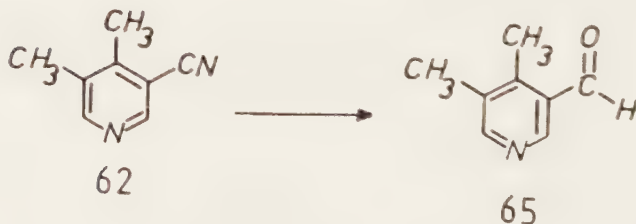
68 setzte er dann mit Benzyltriphenylphosphoniumbromid in Ethanol zum Styrylpyridinderivat 69 in einer Ausbeute von 82% um.



Diese Methode sollte auch auf den Pyridinaldehyd 65 anwendbar sein.

2.4.4. Reduktion des Pyridinnitrils 62 zum Aldehyd 65

Das Nitril 62 wurde analog Literatur²⁾ mit Raney-Nickel in Ameisensäure reduziert. Ich erhielt jedoch nur 36% Ausbeute.



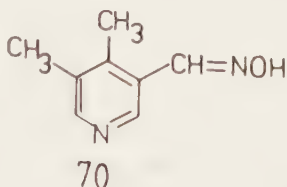
Der Aldehyd 65 ist extrem oxidationsempfindlich und muß deshalb unter Stickstoff-Begasung destilliert werden. Das Destillat muß sofort weiterverarbeitet werden.

Folgende spektroskopische Daten belegen die erfolgreiche Reduktion:

Im IR-Spektrum erscheint keine CN-Bande. Bei 1720 cm^{-1} zeigt sich eine Carbonylbande.

Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint das Aldehyd-Proton als Singulett bei 10,45 ppm.

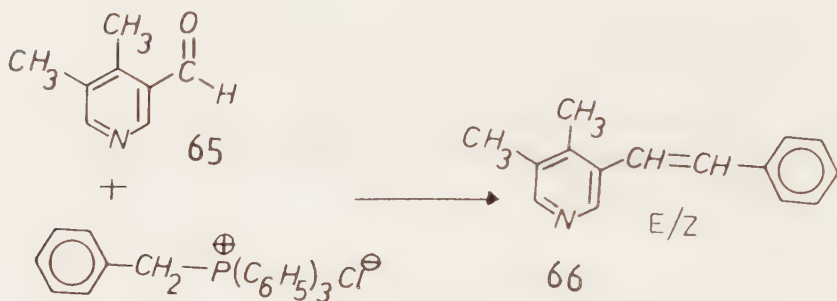
Um für die CHN-Analyse und das Massenspektrum ein stabiles Derivat zu erhalten, wurde der Aldehyd 65 in das Oxim 70 überführt.



Das Massenspektrum von 70 zeigt den erwarteten Molekülpeak von $M^+ = 150$.

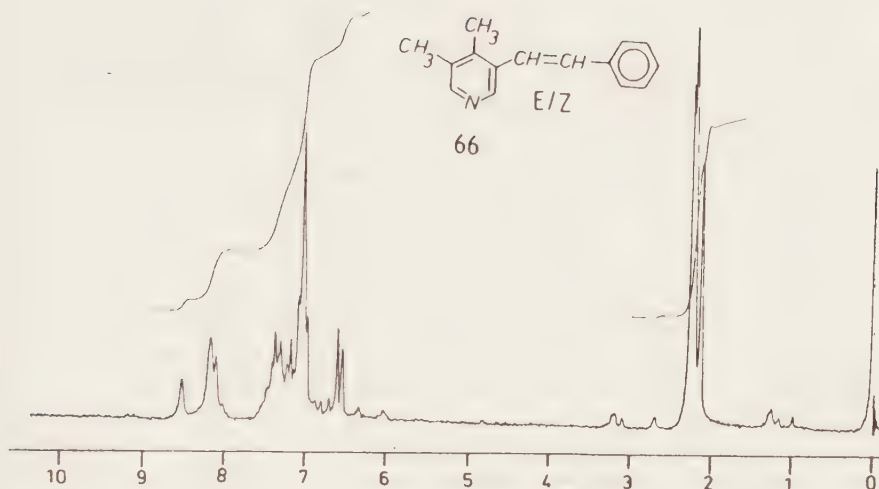
Die Werte der CHN-Analyse passen zur Struktur 70 (siehe Experimenteller Teil Seite 157).

2.4.5. Wittig-Reaktion des Aldehyds 65 zum Styrylpyridinderivat 66



Zunächst wurde der Aldehyd analog der Literatur²⁾ in Ethanol als Lösungsmittel mit Benzyltriphenylphosphoniumchlorid umgesetzt. Als dieser Ansatz kein identifizierbares Produkt lieferte, verwendete ich tert. Butanol als Lösungsmittel und Kalium tert. Butylat als Base zur Erzeugung des Ylids. Bei Anwendung dieser Variante erhielt ich das gewünschte Styrylpyridin 66, allerdings nur in einer geringen Ausbeute von 39% (Reimann²⁾: 82%).

Das ¹H-NMR-Spektrum ist ziemlich unübersichtlich:



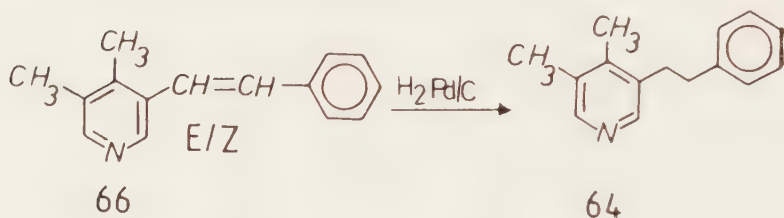
Das Verhältnis von aliphatischen zu aromatischen und olefinischen Protonen wird mit 0,63 gefunden. Der theoretische Wert beträgt 0,66.

Das Massenspektrum zeigt den erwarteten Molekülpeak von $M^+ = 209$.

Werte der CHN-Analyse des Methiodids (siehe Experimenteller Teil Seite 155).

Das Auftreten einer E- und Z-Mischung wurde nicht weiter untersucht, da im nächsten Schritt die Doppelbindung hydriert wird.

2.4.6. Hydrierung von 66 zum Phenylethylpyridin 64



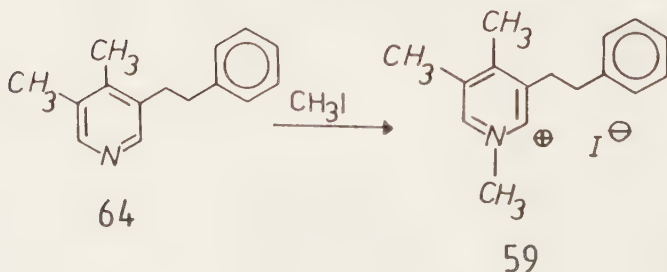
Die Hydrierung von 66 zu 64 verlief völlig unproblematisch in Eisessig als Lösungsmittel und mit dem Katalysator Palladium auf Kohle. Der Pyridinaromat wurde dabei nicht angegriffen.

Das ^1H -NMR-Spektrum vereinfachte sich nach der Hydrierung deutlich im Vergleich zum Spektrum von 66.

Das Verhältnis aromatischer zu aliphatischen Protonen stimmt mit 0,69 gut mit dem theoretischen Wert von 0,70 überein. Die $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ -Gruppe erscheint als Singulett bei 2,90 ppm.

Das Massenspektrum zeigt den erforderlichen Molekülpeak von $\text{M}^+ = 211$.

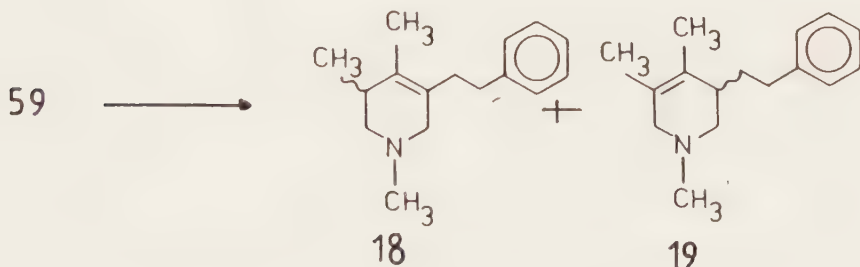
2.4.7. Herstellung des Methiodids 59 aus 64



Die Reaktion von 64 mit Methyljodid zu 59 verlief zufriedenstellend. Man erhält gelbe Kristalle, die zur Aufnahme einer CHN-Analyse aus Ethanol umkristallisiert werden. Die CHN-Analyse ist eine zusätzliche Bestätigung für die Struktur von 64.

Werte der CHN-Analyse (siehe Experimenteller Teil Seite 156).

2.4.8. Natriumborhydrid-Reduktion von 59 zu 18 und 19



In der Literatur wird die Reduktion in verschiedenen Lösungsmitteln wie Methanol²⁸⁾, Ethanol und Mischungen von Ethanol und Wasser²⁹⁾ beschrieben. Auch Mischungen dieser Lösungsmittel mit Natronlauge werden beschrieben. Die Konzentration der Natronlauge darf dabei ein Moläquivalent nicht überschreiten, da ansonsten nur Dihydropyridine entstehen²⁹⁾. Für die Reduktion von 59 verwendete ich eine Methode, die sich in unserem Arbeitskreis schon mehrfach bewährt hatte³⁰⁾. Dazu wird das Methiodid in gleichen Volumteilen Ethanol und 2 N Natronlauge gelöst. Das Natriumborhydrid wird in 1 N Natronlauge gelöst und unter Eiskühlung zum Ansatz gegeben. Der Ansatz läuft nun entweder unter Eiskühlung oder bei Raumtemperatur 16 bis 24 Stunden. Auf diese Weise erhielt ich ein sehr sauberes Reaktionsprodukt, das aus den isomeren Tetrahydropyridinen 18 und 19 besteht.

Die beiden Produkte 18 und 19 besitzen jeweils ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Daher schien es wahrscheinlich, daß jedes als Enantiomerenpaar vorlag.

Auf DC waren zwei ineinanderlaufende Dragendorff-positive Zonen zu erkennen.

Laufmittel: Chloroform 40 ml

Methanol 2 ml

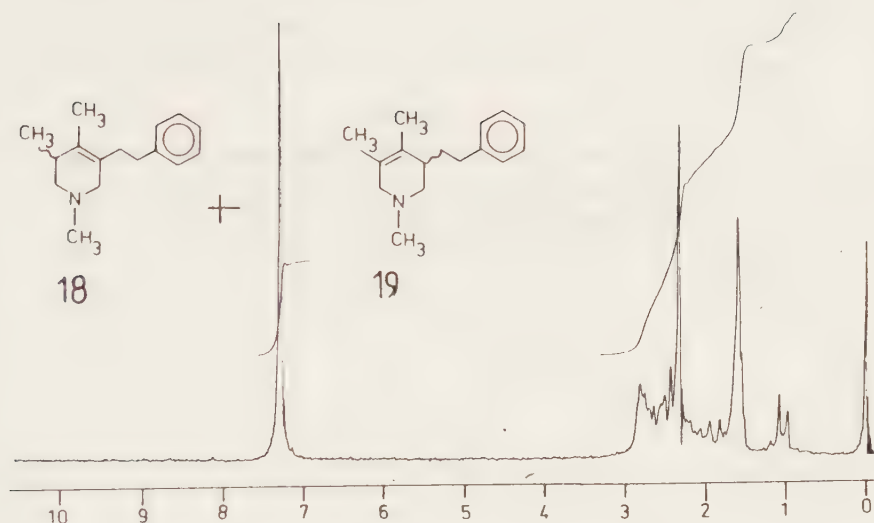
Ammoniak 25% 0,3 ml



Eine Trennung der möglicherweise vorliegenden Enantiomerenpaare von 18 und 19 schien also mit chromatographischen Methoden nicht möglich zu sein.

Im Gaschromatogramm erscheinen zwei Peaks in einem prozentualen Verhältnis von 53,3% zu 46,6%.

Zur Verdeutlichung der Spektraldaten ist das ^1H -NMR-Spektrum der Produktmischung hier abgebildet.



Das Dublett bei 1,00.ppm im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum deutet auf die Struktur 18 hin. Das kräftige Singulett bei 1,60 ppm spricht für die Struktur 19. Das Verhältnis aromatischer zu aliphatischen Protonen stimmt mit dem theoretischen Wert von 0,27 überein.

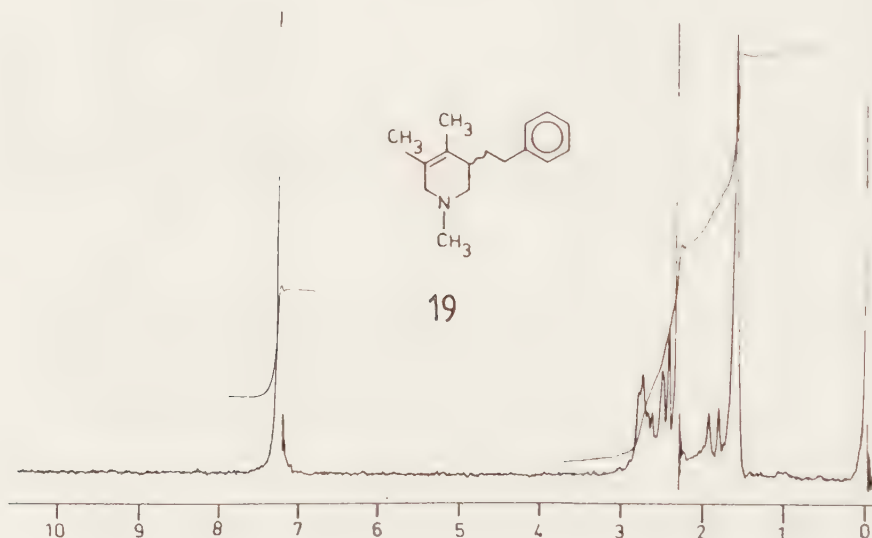
Das Massenspektrum zeigt den erwarteten Molekülpeak von $\text{M}^+ = 229$.

Um nun zu einer Aussage zu kommen, welchen Einfluß die Lage der Doppelbindung auf die Struktur des Cyclisierungsproduktes hat, müßte es gelingen, zumindest eines der Produkte 18 oder 19 abzutrennen und dessen Cyclisierungsprodukt mit dem Produkt der Mischung von 18 und 19 zu vergleichen.

2.4.9. Trennung der Cyclisierungsvorstufen 18 und 19

Die Trennung von 18 und 19 erfolgte aufgrund des fast identischen R_f -Wertes über das Chromatotron. Man erzielt damit oft bessere Trennungen als mit einer Säule.

Auf diese Weise gelang es mir, die Substanz 19 fast rein darzustellen. Zum Vergleich mit der Mischung ist hier das ^1H -NMR-Spektrum abgebildet.

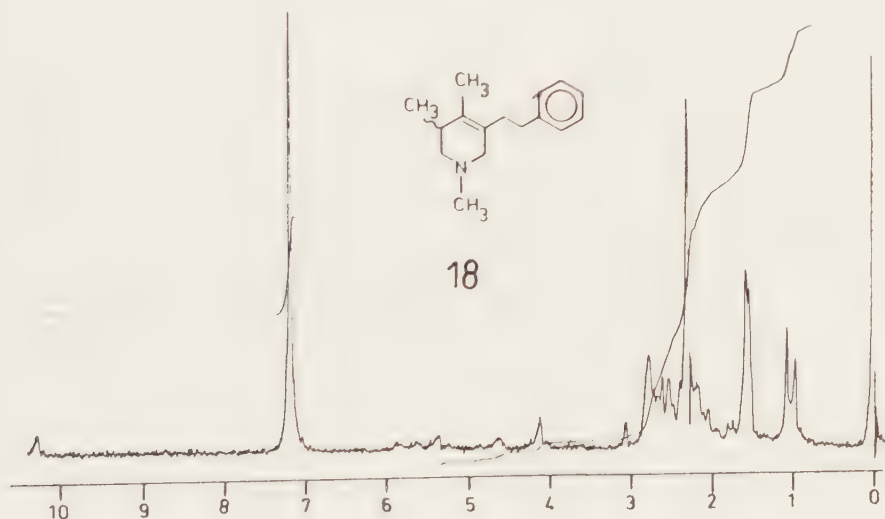


Das Verhältnis aromatischer zu aliphatischen Protonen beträgt 0,26. Dieser Wert nähert sich ausreichend dem theoretischen Wert von 0,27. Das Dublett bei 1,00 ppm, welches für die Struktur 18 charakteristisch ist, taucht nicht mehr auf.

Im Gaschromatogramm erscheint ein Hauptpeak von 96% Anteil.

Eine Aussage, ob der Phenylethylrest von 19 äquatorial- oder axialständig oder als Mischung vorliegt, kann anhand der vorhandenen Daten leider nicht gemacht werden.

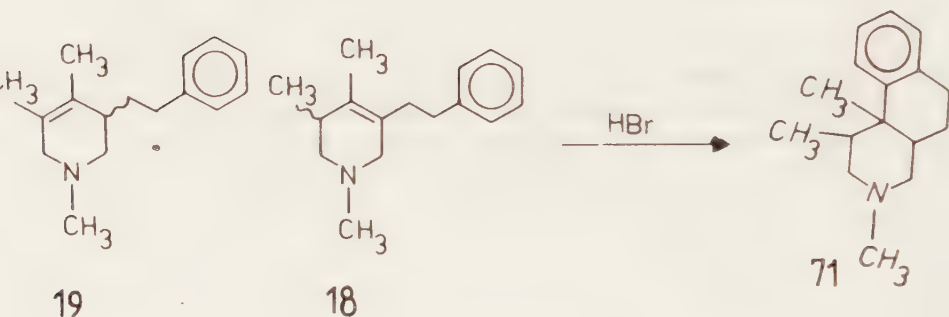
Die Abtrennung der Substanz 18 gelang nicht in so idealer Weise: Wie die Integration zeigt, enthält 18 noch einen beträchtlichen Anteil von 19, der am Gaschromatographen zu etwa 30% ermittelt wurde. Auch hier kann keine Aussage über die Konfiguration am asymmetrischen C-Atom getroffen werden.



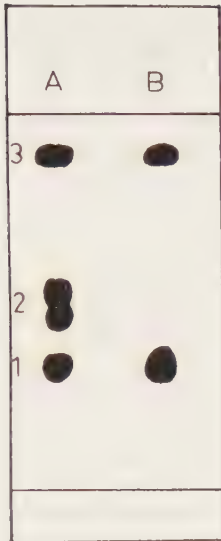
Von den beiden Isomeren 18 und 19 wurden für die CHN-Analyse Methiodide hergestellt (siehe Experimenteller Teil Seite 158).

Um die Doppelbindungsfrage zu klären, konnte also nur die Reinsubstanz 19 und das Gemisch von 18 und 19 zur Cyclisierung eingesetzt werden.

2.4.10. Cyclisierung von 19 und der Mischung aus 18 und 19



Zunächst wurde die Mischung von 18 und 19 zur Cyclisierung eingesetzt. Im Unterschied zur Verbindung 17, die mit Phosphorsäure 85% schon nach drei Stunden cyclisiert war, mußten hier, bei Anwendung von Bromwasserstoffsäure, längere Reaktionszeiten aufgewendet werden. Dieser Umstand ist vielleicht auf eine sterische Hinderung durch die zweite Methylgruppe bedingt. Auch trat bei der Cyclisierung von 18 und 19 ein Nebenprodukt auf, was bei 17 nicht der Fall war.



Laufmittel: Chloroform 40 ml

Methanol 2 ml

Ammoniak 25% 0,3 ml

A: Cyclisierung nach 4 Stunden

B: Cyclisierung nach 10 Stunden

1 = Cyclisierungsprodukt

2 = Vorstufen 18 und 19

3 = Nebenprodukt

Das Nebenprodukt wurde säulenchromatographisch abgetrennt und isoliert. Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint bei 7,28 ppm ein Singulett, was darauf schließen läßt, daß es sich hierbei nicht um ein cyclisiertes Produkt handelt. Die aromatischen Protonen von Cyclisierungsprodukten spalten in der Regel auf. Der aliphatische Bereich ist zu unübersichtlich, um eine klare Aussage zuzulassen.

Das Massenspektrum zeigt den Molekülpeak der Ausgangsprodukte von $\text{M}^+ = 229$.

Im IR-Spektrum erscheint eine starke Bande bei 1670 cm^{-1} . Es wäre möglich, daß in dem Nebenprodukt durch Isomerisierung der Doppelbindung ein Gemisch von Enaminstrukturen vorliegt. Wie Speckbacher³⁰⁾ zeigte, können bei Cyclisierungen Enamine als Nebenprodukte auftreten.

2.4.11. Untersuchung des bei der Cyclisierung der Mischung von 18 und 19 entstandenen Hauptproduktes 71

Das auf DC niedrig laufende Hauptprodukt (1) wurde säulenchromatographisch isoliert.

Die gaschromatographische Untersuchung zeigt, daß es aus zwei Produkten besteht. Die quantitative Zusammensetzung beträgt 64,3% und 35,4%.

Es mußte nun die Frage der Ringverknüpfung geklärt werden.

Im ^1H -NMR-Spektrum sind bei 1,46 ppm und bei 1,28 ppm zwei Singulets für die anguläre Methylgruppe zu erkennen. Im Vergleich dazu ergibt die Methylgruppe der cis-Verbindung 4 ein Singulett bei 1,27 ppm, das Singulett der trans-Verbindung 58 erscheint bei 1,10 ppm. Obwohl die beiden Singulets des Cyclisierungsproduktes 71 im deutlich tieferen Feld liegen als 1,10, stellt diese Tatsache noch keinen eindeutigen Beweis für das Vorliegen von zwei isomeren, cis-verknüpften Verbindungen dar, welche ich nun mit 71a und 71b benenne.

Die Massenspektren der Cyclisierungsprodukte 71a und 71b zeigen die erwarteten Molekülpeaks von $\text{M}^+ = 229$.

2.4.12. Vergleich der Cyclisierungsprodukte von 19 und dem Gemisch aus 18 und 19

Bei der Cyclisierung der isolierten Substanz 19 unter denselben Bedingungen wie bei der Mischung von 18 und 19 traten genau dieselben Cyclisierungsprodukte 71a und 71b auf.

Die Produkte beider Cyclisierungen zeigen auf DC identische Rf-Werte.

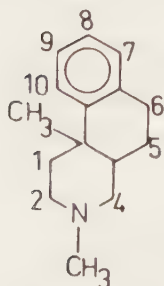
Die ^1H -NMR-Spektren stimmen überein.

Das Gaschromatogramm zeigt dieselbe quantitative Zusammensetzung bei gleichen Retentionszeiten.

Diese Befunde zeigen deutlich, daß bei der Cyclisierung von 3-Phenylethyltetrahydropyridinen die Lage der Doppelbindung keinen Einfluß auf die Konfiguration des Cyclisierungsproduktes hat.

Um weitere Daten über die Produkte 71a und 71b zu erhalten, wurde von der Produktmischung ein ^{13}C -NMR-Spektrum angefertigt. Zum Vergleich werden hier die im ^{13}C -NMR-Spektrum erhaltenen ppm-Werte der angulären Methylgruppe der Verbindungen 4 und 58 angegeben.

	cis	trans
ppm	30,89	21,24
4 = cis		
58 = trans		

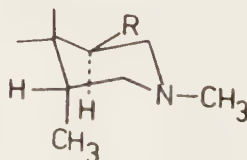
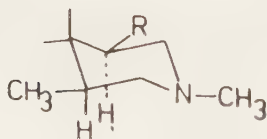


Im ^{13}C -NMR-Spektrum des Produktgemisches von 71a und 71b findet man ein Quartett bei 28,32 ppm und eines bei 29,53 ppm. Diese Quartetts entsprechen der angulären Methylgruppe und liegen deutlich in der Nahe des ppm-Wertes für die Substanz 4. Diese Werte sprechen für eine cis-Verknüpfung der Ringe B und C. Das Quartett bei 29,53 ppm weist eine wesentlich höhere Intensität auf als das Quartett bei 28,32 ppm. Das legt den Schluß nahe, daß es dem zu 64,3% entstandenen Hauptprodukt zugeordnet werden muß, welches ich nun mit 71a bezeichne.

Wenn nun 71a und 71b jeweils cis-konfiguriert sind, so wird das Auftreten von zwei stereoisomeren Produkten durch die zusätzliche Methylgruppe an C-1 verursacht. Diese Methylgruppe muß in einem Fall axial, im anderen Fall equatorial an den Ring C gebunden sein. Nun war die Frage von Interesse, ob im Hauptprodukt 71a die C-1-Methylgruppe equatorial oder axial angeordnet ist. Durch eine Betrachtung des Molekülmodells läßt sich diese Frage beantworten.

Bei equatorialer Anordnung der C-1-Methylgruppe haben die C-Atome 1 und 4a eine sehr ähnliche chemische Umgebung. Das Proton an C-1 und C-4a steht jeweils axial. Die Signale dieser beiden C-Atome müßten also dicht benachbart liegen.

Bei axialer Anordnung der C-1-Methylgruppe steht das Proton an C-1 equatorial und das Proton an C-4a axial. Diese beiden Signale müßten demnach weiter auseinander liegen.



Man findet im ^{13}C -NMR-Spektrum von 71a und 71b vier Dubletts,

wobei zwei davon sehr dicht beieinander liegen: 41,95 ppm und 41,37 ppm

und die zwei anderen weiter voneinander entfernt sind 39,08 ppm und 35,8 ppm.

Die beiden Dubletts bei 41,95 und 41,37 ppm haben eine wesentlich höhere Intensität als die beiden anderen, was zeigt, daß sie zu 71a gehören.

Damit kann man sagen, daß in der cis-konfigurierten Verbindung 71a die Methylgruppe an C-1 equatorial angeordnet ist.

2.4.13. Trennung von 71a und 71b durch fraktionierte Kristallisation

Um Spektraldaten eines der beiden Produkte 71a oder 71b zu erhalten, mußte eine Trennung versucht werden.

Da die beiden Substanzen dünnschichtchromatographisch nicht zu trennen sind, versuchte ich eine fraktionierte Kristallisation. Ich bildete das Hydrochlorid der freien Basen 71a und 71b und kristallisierte es fünfmal aus Ethanol/Wasser um. Danach wurde die Base wieder freigesetzt, isoliert und untersucht.

Im Gaschromatogramm erscheint der Peak von 71a nun mit einem Anteil von 95%. Von 71b sind nur noch 5% vorhanden.

Das ^1H -NMR-Spektrum hat sich im Vergleich zur Mischung charakteristisch verändert: Für die anguläre Methylgruppe findet man nur noch ein Singulett bei 1,46 ppm. Das Dublett für die C-1-Methylgruppe erscheint bei 0,95 ppm. Das Verhältnis von aromatischen zu aliphatischen Protonen beträgt 0,20. Dies stimmt fast mit dem theoretischen Wert von 0,21 überein.

Das Massenspektrum zeigt den Molekülpeak bei $M^+ = 229$.

CHN-Analyse des Hydrochlorids (siehe Experimenteller Teil Seite 107).

^{13}C -NMR-Spektrum (siehe Experimenteller Teil Seite 107).

Die bisherigen Ergebnisse lassen sich in folgender Weise zusammenfassen:

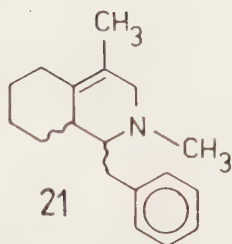
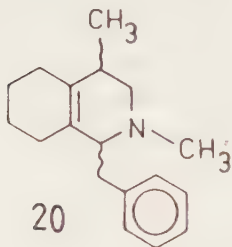
Vergleicht man die Cyclisierung des Cyclohexen-derivates 16 mit der von 4, 17, 18 oder 19, so wird deutlich, daß ein Stickstoffatom im Molekül für die Stereoselektivität eine ausschlaggebende Rolle spielt. Die Lage der Doppelbindung scheint von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Die Auswirkung der Konfiguration an asymmetrischen C-Atomen kann bei meinen bisher durchgeführten Cyclisierungen nicht beurteilt werden, zumal ja auch bei der Protonierung der Doppelbindung ein zusätzliches Asymmetriezentrum entsteht.

Wahrscheinlich haben auch die Phenylethylsubstituenten meiner Cyclisierungsvorstufen eine größere konformative Beweglichkeit als die Benzylsubstituenten in Friesingers Vorstufen 7 und 96. Daher könnten sich bei seinen Verbindungen Konfigurationsunterschiede deutlicher ausgewirkt haben.

Mit der im folgenden beschriebenen Synthese der Octahydroisochinoline 20 und 21 sollten, in Bezug auf die Morphinansynthese nach Grewe¹⁾ die gleichen Fragen untersucht werden.

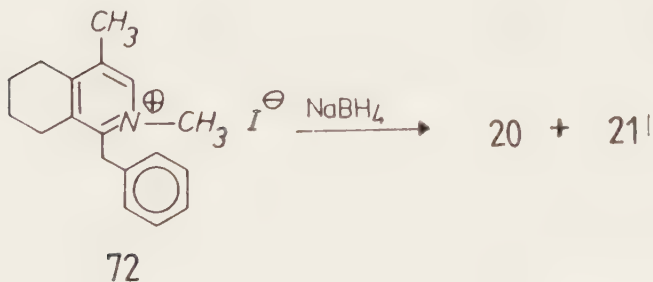
2.5 Synthese von 20 und 21



Von den beiden Zielverbindungen 20 und 21 war in Bezug auf die Morphinansynthese¹⁾ 21 die interessantere Substanz, weil hier im Unterschied zur Grewe-Synthese¹⁾ die Doppelbindung nur einem Ring angehört. Mit der erfolgreichen Synthese von 21 sollte ich herausfinden, ob diese Lage der Doppelbindung bei der Cyclisierung zum Isomorphinan führt.

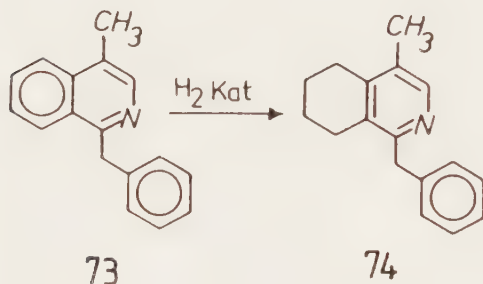
2.5.1. Syntheseplanung

Analog der Reduktion von 59 mit Natriumborhydrid sollte die Reduktion des Methiodids 72 zu den Zielverbindungen 20 und 21 führen.



Bei dieser Reduktion muß mit dem Auftreten von vier Reduktionsprodukten gerechnet werden, weil 20 und 21 jeweils zwei asymmetrische C-Atome enthalten. Die Reindarstellung der beiden Doppelbindungsisomeren 20 und 21 hängt also von einer erfolgreichen Auftrennung der Reduktionsprodukte ab.

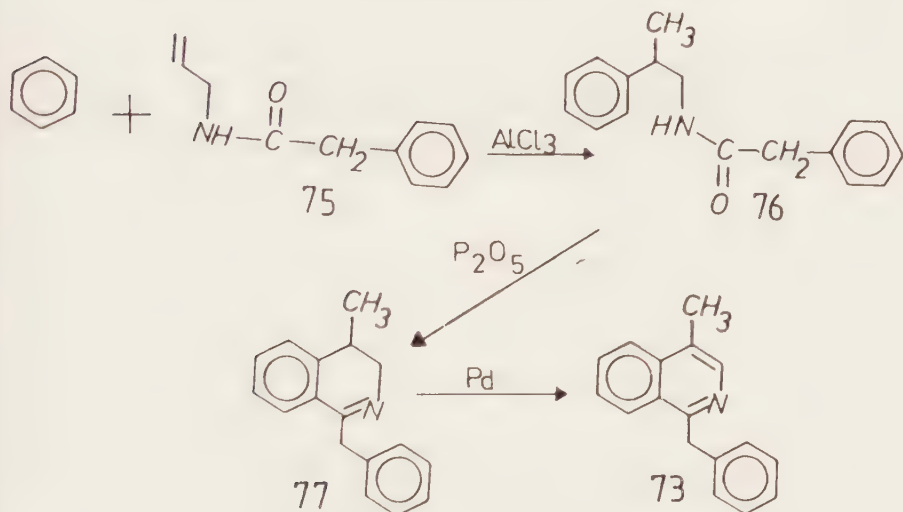
Wie anhand der Struktur von 72 leicht zu sehen ist, nimmt die Darstellung von 1-Benzyl-4-methylisochinolin 73 eine Schlüsselstellung in dieser Synthese ein.



Wie Höglmüller³¹⁾ zeigte, lassen sich 1-Benzylisochinoline selektiv im Benzolteil hydrieren. Auf diese Weise sollte 73 in das 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolin 74 überführt werden.

2.5.2. Möglichkeiten zur Synthese von 73

Das Hauptproblem bei der Darstellung von 73 ergibt sich durch die Methylsubstitution in 4-Stellung. Über 4-substituierte Isochinoline gibt es nur wenig Literatur und die Ausbeute sind meist gering. Die Literatursynthese von 73 gestaltete sich folgendermaßen:



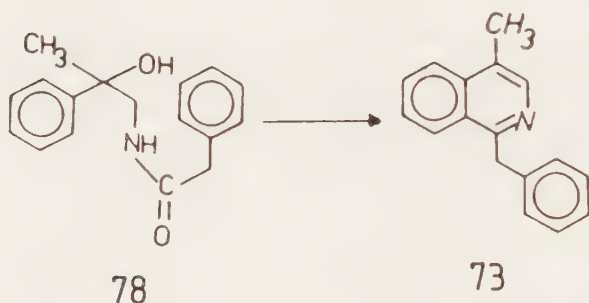
Benzol wurde nach Friedel-Crafts mit 75 alkyliert und ergab in 56%iger Ausbeute das Amid 76. Dieses Amid wurde nach Bischler-Napieralski zum Dihydroisochinolin 77 umgesetzt. Danach folgte die Dehydrierung bei 300°C zu 73. Da man bei so hoher Temperatur mit dem Auftreten von Nebenprodukten rechnen muß, suchte ich nach einer Methode, 73 ohne diesen Dehydrierungsschritt zu synthetisieren. Diese Möglichkeit sah ich in der Methode nach Pictet und Gams³³⁾.

Bei dieser Reaktion werden Hydroxyamide direkt zum Isochinolin cyclisiert.



2.5.3. Anwendung der Pictet-Gams-Methode

In meinem Fall müßte das Amid 78 cyclisiert werden.

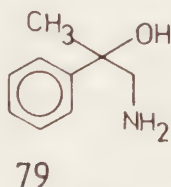


Um zu 78 zu kommen, mußte der Aminoalkohol 79 hergestellt werden. Dies gelang mir auf folgende Weise:

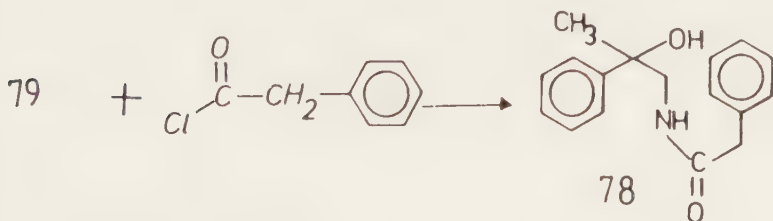
Acetophenon läßt sich nach Literatur³⁴⁾ mit Trimethylsilylcyamid in den Silylether 80 überführen.



Solche Cyanhydrinsilylether lassen sich mit Lithiumalanat reduzieren³⁴⁾ und man erhält nach dem Aufarbeiten, wobei gleichzeitig der Silylether gespalten wird, die entsprechenden Aminoalkohole.



Diese Reaktionen ließen sich problemlos nach Literatur³⁴⁾ nachvollziehen und auch die Acylierung von 79 mit Phenylessigsäurechlorid zu 78 verlief zufriedenstellend.



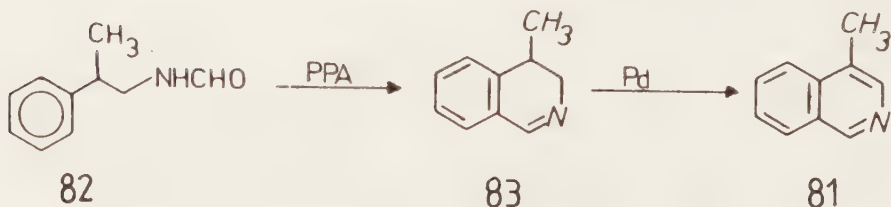
Das Amid 78 war jedoch unter keinen Umständen zum Isochinolin zu cyclisieren.

Ich verwendete folgende, auch in der Literatur³⁵⁾ üblichen Cyclisierungsmittel:

- a) Phosphorpentoxid bis zur zehnfachen Gewichtsmenge,
- b) Phosphorpentoxid und Phosphorylchlorid gemeinsam und
- c) Polyphosphorsäure.

Ich erhielt beim Aufarbeiten jedesmal eine rotbraune, feste Substanz, die weder in Wasser noch in organischen Lösungsmitteln gut löslich war. Ein aufgenommenes $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erwies sich als völlig unübersichtlich. Unter den Signalen konnte weder das Ausgangsprodukt noch das gewünschte Isochinolin 73 identifiziert werden. Offenbar lassen sich Pictet-Gams-Reaktionen nicht durchführen, wenn in der Vorstufe eine tertiäre Hydroxygruppe enthalten ist.

Nach diesem Mißerfolg suchte ich nach einer Methode, um 4-Methylisochinolin 81 darzustellen. Dieses Isochinolin ist literaturbekannt³⁶⁾ und wurde durch Anwendung der Bischler-Napieralski-Reaktion mit anschließender Dehydrierung bei 190°C synthetisiert.



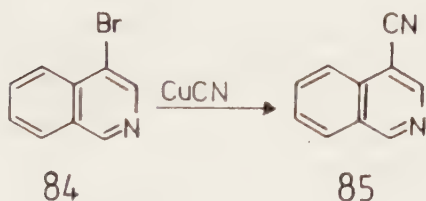
Aus 81 sollte dann eine Reissert-Verbindung hergestellt werden, die sich mit Benzylchlorid alkylieren lassen sollte.

Ein besserer Weg zu 81 erschien mir aber in der Umsetzung von 4-Bromisochinolin 84 mit Cu(I)CN zu 4-Cyanoisochinolin 85 zu existieren. Letzteres müßte sich dann zu 81 transferhydrieren lassen. In der Literatur³⁷⁾ sind erfolgreiche Transferhydrierungen von Pyridinnitrilen und 3-Cyanochinolinen beschrieben.

2.5.4. Darstellung von 4-Bromisochinolin

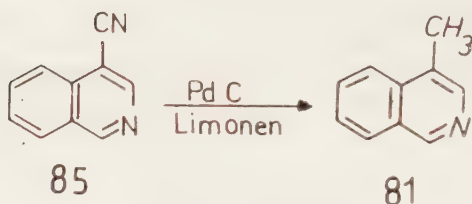
Die Herstellung erfolgte nach Literatur³⁸⁾ aus Isochinolinhydrochlorid und Brom in Nitrobenzol.

2.5.5. Darstellung von 4-Cyanoisochinolin



Zur Darstellung von 85 verwendete ich die Methode von Tyson³⁹⁾. Dazu wird Kupfer(I)-cyanid mit 4-Bromisochinolin zur Reaktion gebracht. Das so erhaltene Produkt 85 zeigt einen Schmelzpunkt von 103°C (Lit³⁹⁾.: 104°C).

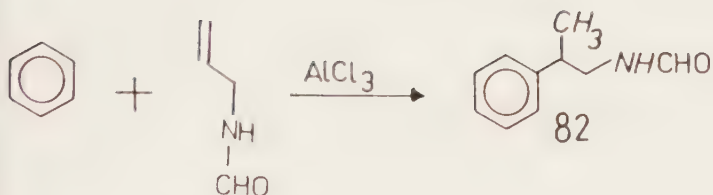
2.5.6. Versuchte Transferhydrierung von 85 zu 81



Transferhydrierungen dieser Art werden nach Literatur³⁷⁾ ausgeführt, indem das Substrat im Wasserstoffdonator wie Limonen oder Menthen gelöst wird. Dann gibt man den Katalysator zu und erhitzt auf Rückflußtemperatur. Das Anspringen der Reaktion ist an einer NH_3 -Entwicklung zu erkennen. Meine Versuche brachten leider nicht den gewünschten Erfolg. Auch durch Variation der Lösungsmittel- und Katalysatormenge entstand jedesmal nur eine geringe Menge 81. Die Gründe für das Mißlingen sind unbekannt. An der Reinheit des 4-Cyanoisochinolins konnte es nicht liegen, denn dieses wurde vor der Umsetzung zweimal destilliert. So sah ich mich gezwungen, 81 nach der Literaturmethode³⁶⁾ herzustellen.

2.5.7. Synthese von 4-Methylisochinolin

Das für die Bischler-Napieralski-Reaktion notwendige Formamid 82 wurde durch Friedel-Crafts-Alkylierung von Benzol synthetisiert.



Dabei erzielte ich eine hohe Ausbeute von 71%.

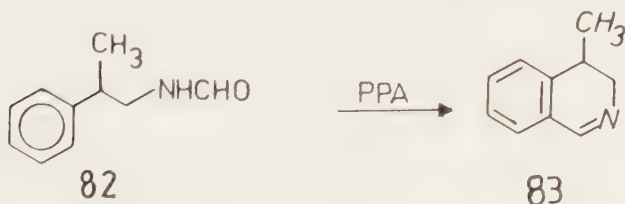
Folgende Spektraldaten beweisen die erfolgreiche Reaktion:

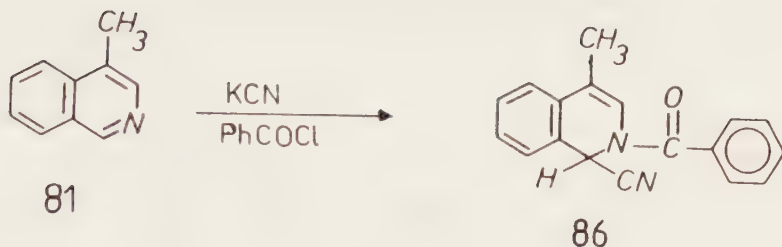
Im ¹H-NMR-Spektrum erscheint bei 1,30 ppm ein Dublett, das der Methylgruppe zugeordnet werden muß. Der Benzolaromat erscheint als Singulett bei 7,32 ppm.

Das Massenspektrum zeigt den erwarteten Molekülpeak von M⁺ = 163.

2.5.8. Bischler-Napieralski-Ringschluß von 82 zu 83

In der Literatur³⁶⁾ wird dazu eine zehnfache Gewichtsmenge PPA verwendet. Wie meine Versuche zeigten, kann aber auch ein fünffacher Überschuß ohne Ausbeuteverluste angewendet werden. Ein nur dreifacher Überschuß an PPA führt jedoch zu empfindlichen Ausbeuteverlusten von etwa 50%.





Ich führte diese Reaktion nach einer neueren Vorschrift ⁴¹⁾ durch, worin im Unterschied zu älteren Darstellungsmethoden Wasser wegen der Bildung wäßriger Emulsionen vermieden wird. Statt dessen wird ein aprotisches Lösungsmittel wie Dichlormethan verwendet. Um die Aktivität des Kaliumcyanids zu erhöhen, wird der Kronenether 18Cr-6 zugesetzt. Ich erhielt auf diese Weise 86 mit einer Ausbeute von 52%. Das liegt weit unter der für ähnliche Reissert-Verbindungen angegebenen Literaturausbeute ⁴¹⁾ von 90%.

Die Verbindung 86 ist literaturbekannt, wurde aber noch nach der älteren Methode mit wäßriger Lösung von Kaliumcyanid hergestellt ⁴²⁾. Eine charakteristische Veränderung im ¹H-NMR-Spektrum besteht im Auftreten von neun aromatischen Protonen als Multipllett von 7,30 – 7,80 ppm. Die beiden Protonen an Position 1 und 3 erscheinen als verbreitertes Singulett bei 6,60 ppm. Die Methylgruppe erscheint als Dublett, hochfeldverschoben bei 2,15 ppm. Die Kopplungskonstante beträgt 2 Hertz.

Der Molekülpeak von 274 im Massenspektrum stimmt mit der Theorie überein.

2.5.11. Alkylierung von 86 zu 87



Aufgrund der in 86 enthaltenen C-H-aciden Benzylcyanid-Struktur lassen sich Reissert-Verbindungen wie 86 durch starke Basen deprotonieren und mit Alkylhalogeniden in Position 1 alkylieren. Diese Reaktionen sind seit langem bekannt, die Ausbeuten dabei jedoch sehr wechselhaft. Skiles und Cara⁴³⁾ entwickelten eine Methode, die nicht nur in der Ausführung bestechend einfach ist, sondern auch hohe Ausbeuten liefern soll. Zur Alkylierung von Reissert-Verbindungen wird ein Phasen-Transfer-System verwendet, bestehend aus Benzol und wäßriger Natronlauge 50%. Als Phasentransferkatalysator wird Cetrimoniumbromid verwendet. Die Ausbeuten liegen zwischen 80 und 95%. Wie meine Versuche zeigten, läßt sich das krebserregende Benzol problemlos durch Toluol ersetzen. Ich erhielt allerdings nie die angegebenen Ausbeuten, auch nicht bei Verwendung von Benzol, sondern erzielte als Durchschnitt mehrerer Versuche etwa 50%. Das auskristallisierende Produkt 87 ist von hervorragender Reinheit. Wie sich später noch herausstellen sollte, ist die Methode, 73 über eine Reissert-Verbindung 86 herzustellen, in Bezug auf Reinheit allen anderen Synthesewegen überlegen. Dieser Umstand ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß 86 und 87 als Feststoffe vor der Weiterverarbeitung umkristallisiert werden.

Der Erfolg der Umsetzung von 86 zu dem bisher unbekannten 87 wird durch folgende spektroskopische Daten belegt:

Im aromatischen Bereich des ^1H -NMR-Spektrums erscheinen 14 Protonen als Multiplett von 6,70 - 7,90 ppm.

Das Proton in 3-Position erscheint als Dublett aufgrund einer Allylkopplung mit der Methylgruppe bei 6,22 ppm.

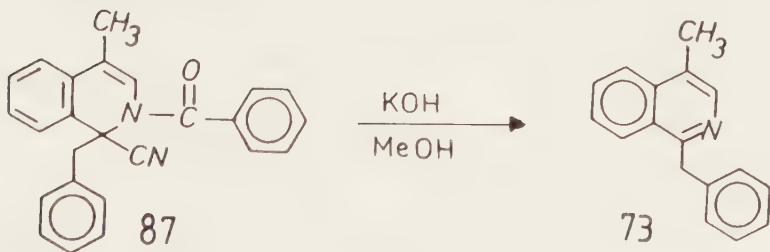
Die benzyllischen Protonen ergeben ein A,B-System aufgrund des benachbarten asymmetrischen C-Atoms.

Die Methylgruppe erscheint als Dublett bei 2,77 ppm.

Das Massenspektrum zeigt den stimmenden Molekülpeak von $\text{M}^+ = 364$

CHN-Analyse (siehe Experimenteller Teil Seite 172).

2.5.12. Synthese von 73 durch alkalische Hydrolyse von 87



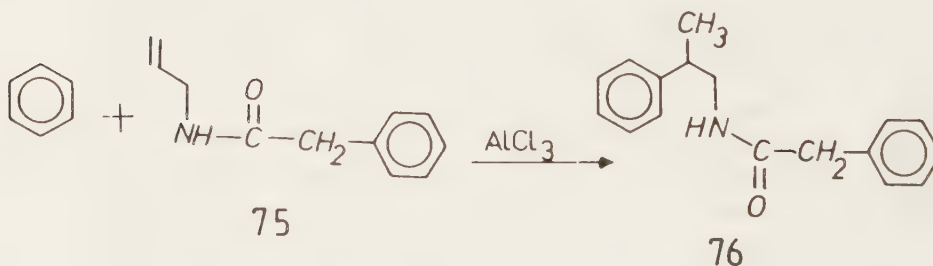
Die Hydrolyse der Reissert-Verbindung 87 wurde nach einer Vorschrift von Höglmüller durchgeführt³¹⁾. Allerdings mußte zur vollständigen Lösung von 87 in Methanol der Ansatz eine Stunde lang zum Sieden erhitzt werden. Beim Aufarbeiten ist peinlich darauf zu achten, daß entstandenes KCN aus der organischen Phase quantitativ ausgewaschen wird, da es sonst bei der folgenden Hydrierung den Katalysator vergiftet.

2.5.13. Berechnung der Gesamtausbeute von N-Allylformamid bis 73

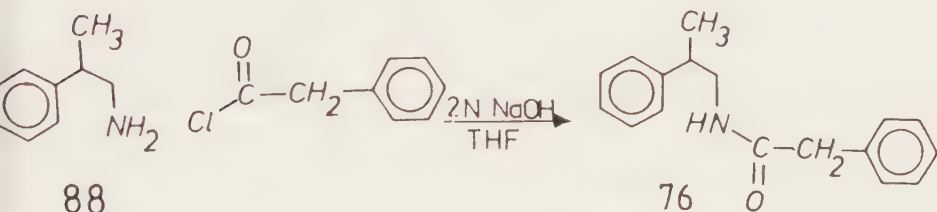
Von der Friedel-Crafts-Alkylierung des Benzols mit N-Allylformamid bis zur Hydrolyse der Reissert-Verbindung 87, um 73 zu gewinnen, lieferte dieser Weg eine Gesamtausbeute von 11,6%. Dieser niedrige Wert bewog mich dazu, die bereits oben erwähnte literaturbekannte Methode³²⁾ zu versuchen.

2.5.14. Anwendung der Literaturmethode³²⁾ zur Darstellung von 73

Wie auf Seite 84 beschrieben, wurde Benzol mit dem leicht herstellbaren N-Allylphenylacetamid 75 nach Friedel-Crafts zu 76 alkyliert.

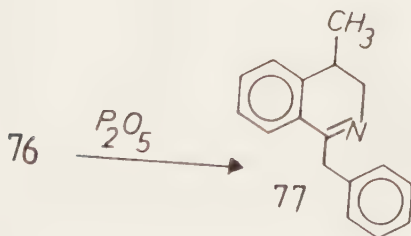


Das Amid 76 wurde aufgrund seiner schweren Destillierbarkeit als Rohprodukt zur Bischler-Napieralski-Reaktion eingesetzt. Über die Schritte 75 bis 77 erhielt ich so das Dihydroisochinolin in einer Gesamtausbeute von nur 23%. Damit lag ich deutlich unter den Literaturangaben von etwa 40%. Eine Ausbeutesteigerung sah ich in der Möglichkeit, 76 aus käuflich erhältlichem 2-Phenylpropylamin 88 und Phenylacetylchlorid herzustellen.



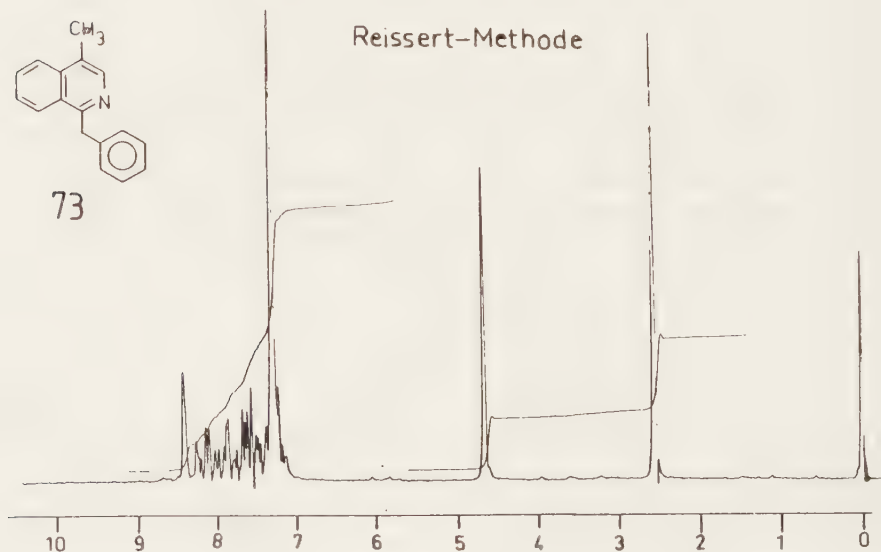
Das Amid 76 ließ sich nun in einer Ausbeute von 62% zu 77 cyclisieren.

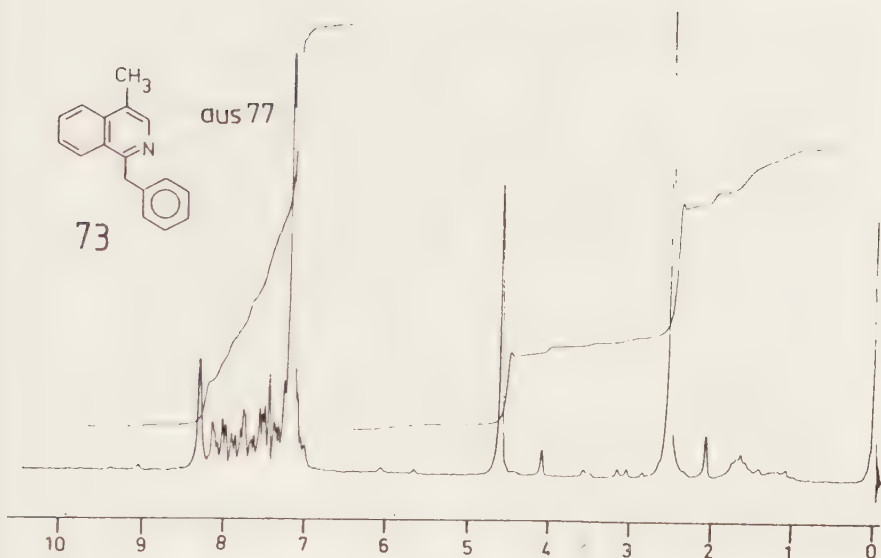
Auf diese Weise wurde die Gesamtausbeute von 88 bis 77 auf 56% angehoben.



2.5.15. Dehydrierungsversuche von 77 zu 73

Ein Versuch, 77 zu 73 zu dehydrieren, wurde zunächst bei 190°C unternommen. Hierbei erhielt ich jedoch nur unverändertes Dihydroisochinolin 77 zurück. Offensichtlich erschwert die Benzylgruppe in 1-Stellung die Dehydrierung. Eine Erhöhung der Temperatur auf 240°C brachte dann den gewünschten Erfolg. Es entstand jedoch eine beträchtliche Menge eines unidentifizierbaren Nebenproduktes, das sich zum Teil als Sublimat im Kühler niederschlug. Durch Arbeiten unter Stickstoff läßt sich die Bildung dieses Nebenproduktes fast völlig vermeiden. Das destillierte Isochinolin 73 ist jedoch, wie die DC und das ^1H -NMR-Spektrum zeigen, im Vergleich zu dem nach der Reissert-Methode gewonnenen Isochinolin 73 noch durch Nebenprodukte verunreinigt. Die Ursache hierfür liegt wahrscheinlich in der Anwendung der hohen Reaktionstemperatur von 240°C.





Die Nebenprodukte in dem nach der Bischler-Napieralski-Methode gewonnenen Isochinolin 73 können die darauffolgende partielle Hydrierung von 73 zu 74 verhindern. Die in dieser Hinsicht sicherste und sauberste Methode, 73 zu synthetisieren, besteht also in der Anwendung der Reissert-Methode, auch wenn hierbei nur geringe Ausbeuten zu erzielen sind.

2.5.16. Hydrierung von 73 zu 74

Höglmüller³¹⁾ gelang es, 1-Benzylisochinolin unter Verwendung einer Ruthenium/Kohle-Katalysators selektiv zu hydrieren. Bei Verwendung von Palladium/Kohle als Katalysator erhielt sie neben dem gewünschten Produkt einen geringen Prozentsatz an 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin. Bei meinen Hydrierversuchen lagen die Verhältnisse umgekehrt. Bei Verwendung von Ruthenium/Kohle-Katalysator erhielt ich hauptsächlich das entsprechende Dekahydroisochinolin, was im Massenspektrum deutlich zu erkennen war. Bei Anwendung von Palladium/Kohle in Eisessig erhielt ich jedoch quantitativ das gewünschte Tetrahydroisochinolin 74.

Die erfolgreiche Hydrierung wird durch folgende spektroskopische Daten belegt:

Das Verhältnis der aromatischen zu den aliphatischen Protonen stimmt mit 0,48 gut mit dem theoretischen Wert von 0,46 überein.

Die fünf aromatischen Protonen des Benzylsubstituenten erscheinen als Singulett bei 7,22 ppm. Die beiden benzyllischen Protonen sind als Singulett bei 4,15 ppm zu erkennen.

Die Methylgruppe in Position 4 ergibt ein Singulett bei 2,15 ppm.

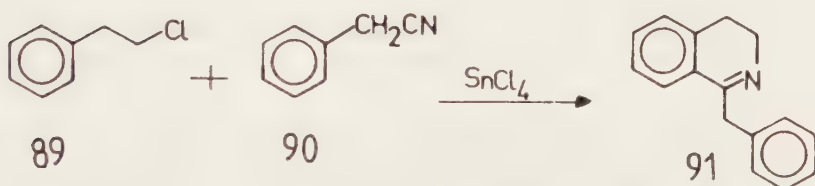
Die acht aliphatischen Protonen des hydrierten Rings ergeben zwei Multipletts von 1,40 - 2,00 ppm und von 2,30 - 2,80 ppm.

Das Massenspektrum zeigt den erwarteten Molekülpeak von $M^+ = 237$.

CHN-Analyse siehe Experimenteller Teil Seite 167.

2.5.17. Versuche zur Synthese des Dihydroisochinolins
77 nach der Methode von Lora-Tamayo⁴⁴⁾

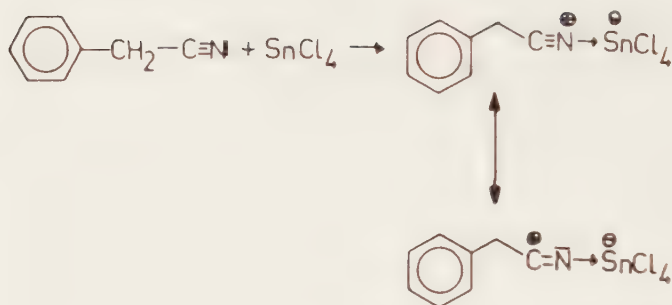
Nach dieser Methode lassen sich Dihydroisochinolone durch Reaktion von β -Phenethylchloriden mit Nitrilen in Gegenwart einer Lewis-Säure wie AlCl_3 oder SnCl_4 darstellen. Eine Probereaktion wurde von mir mit β -Phenethylchlorid und Benzylcyanid unter Einwirkung von SnCl_4 durchgeführt.



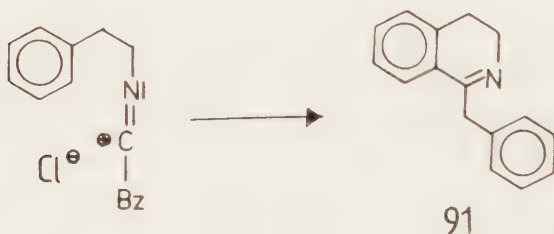
Ich erhielt dabei 91 in einer Ausbeute von 67%.

Der Reaktionsmechanismus wird dabei folgendermaßen formuliert:

Die Lewis-Säure bildet mit dem Nitril eine Komplexverbindung, in welcher der Stickstoff negativ polarisiert ist.

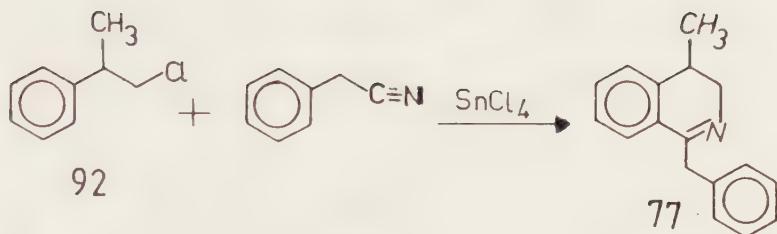


Dieser negative Stickstoff soll nun in der Lage sein, das entsprechende Chlorid nucleophil zu substituieren. Zum Ausgleich der positiven Ladung am C-Atom tritt dann der Ringschluß zu Dihydroisochinolin ein.



Um zu 77 zu kommen, müßte ich also das Chlorid 92 mit Benzylcyanid umsetzen.

Da es sich hierbei um leicht zugängliche Startsubstanzen handelt, wollte ich diese Methode auf ihre Tauglichkeit zur Darstellung von 77 untersuchen.



Das Chlorid 92 war problemlos aus dem käuflichen 2-Phenylpropanol durch Reaktion mit Thionylchlorid darstellbar.

Die Reaktion von 92 mit Benzylcyanid lieferte aber nur eine Ausbeute von 13% basischer α -Substanz. In der Annahme, die Substanz 77 vorliegen zu haben, wurde sie bei 240°C dehydriert. Das Produkt wurde destilliert und vom Destillat ein ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen. Hier zeigten sich im Vergleich zu authentischem Isochinolin 73 zwei Abweichungen:

Im Spektrum des Isochinolins 73 liegt die Methylgruppe bei 2,55 ppm. Die Methylgruppe des Lora-Tamayo-Produktes liegt jedoch bei 2,72 ppm.

Das Proton in 3-Stellung von 73 ergibt ein Singulett bei 8,40 ppm. Dieses Signal taucht im Lora-Tamayo-Produkt nicht auf.

Es könnte also bei der Lora-Tamayo-Synthese ein Isomeres zu 73 entstanden sein. Um die Struktur näher zu klären, führte ich eine Hydrierung des unbekannten Isochinolins in Eisessig bei 60°C und Normaldruck mit Palladium/Kohle als Katalysator durch. Diese Methode hatte sich bereits bei 73 bewährt und führte hier zum 5,6,7,8-Tetrahydroisochinolin 74.

Vergleicht man nun die Spektren des unbekannten Hydrierungsproduktes mit 74, so fallen wieder zwei Unterschiede auf:

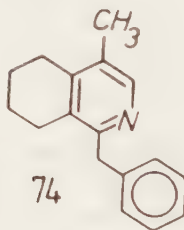
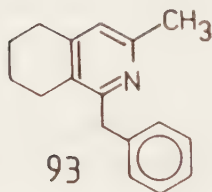
Die Methylgruppe von 74 liegt bei 2,15 ppm.

Die Methylgruppe des unbekannten Tetrahydroisochinolins liegt bei 2,59 ppm.

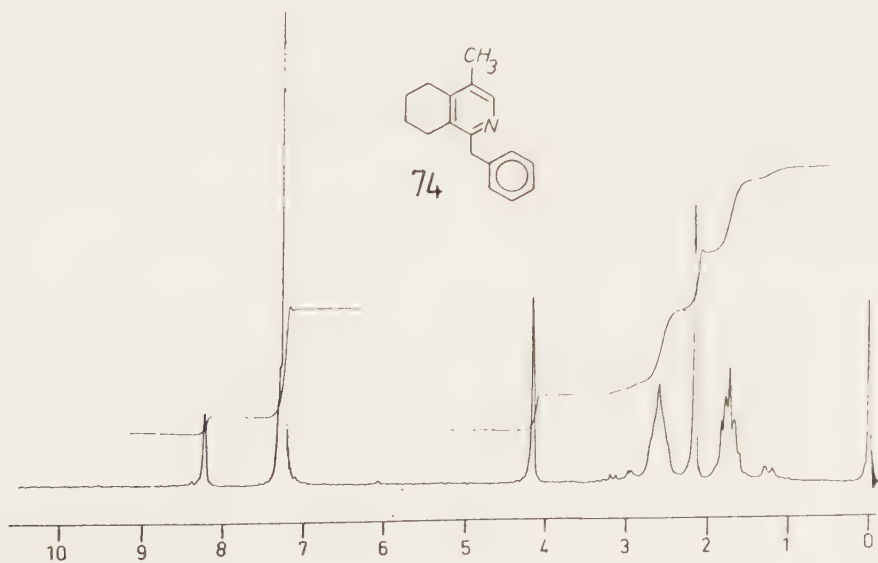
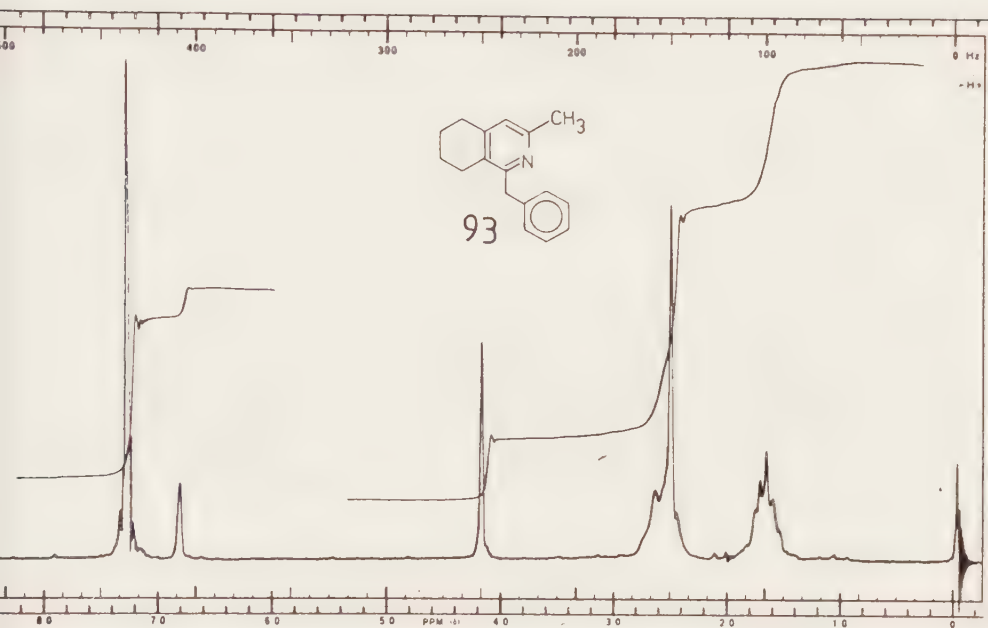
Das Proton in 3-Stellung bei 74 liegt bei 8,20 ppm; im ^1H -NMR-Spektrum des unbekannten Hydrierungsproduktes fehlt dieses Signal, dafür taucht ein Singulett für ein Proton bei 6,84 ppm auf.

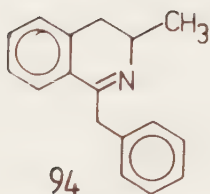
Die Massenspektren von 74 und dem unbekannten Produkt zeigen den gleichen Molekülpeak von $M^+ = 237$.

Diese Daten sprechen dafür, daß es sich bei dem unbekannten Hydrierungsprodukt um 1-Benzyl-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin 93 handelt.



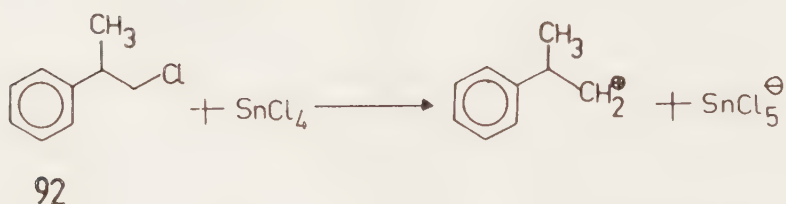
Zum Vergleich sind hier die ^1H -NMR-Spektren von 93 und 74 abgebildet.



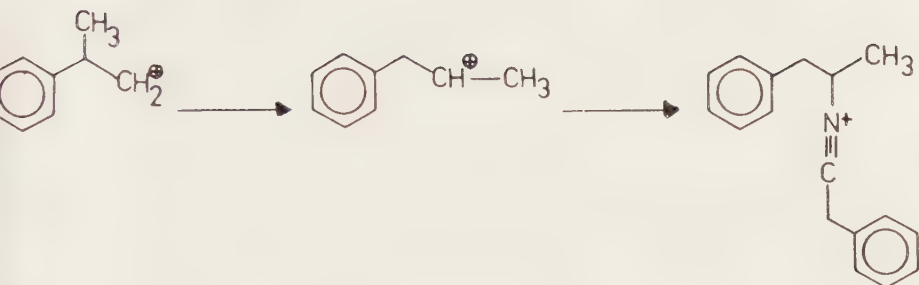


Eine Entstehung des isomeren Dihydroisochinolins 94, aus dem letztendlich 93 resultiert, ist nach dem von Lora-Tamayo postulierten Reaktionsmechanismus nicht zu erklären. Eine Erklärungsmöglichkeit bietet eher ein Mechanismus, welcher der Ritter-Reaktion⁴⁵⁾ sehr ähnlich ist:

So ist denkbar, daß aus dem 2-Phenylpropylchlorid 92 unter Abspaltung des Chloridions ein Carbeniumion entsteht:

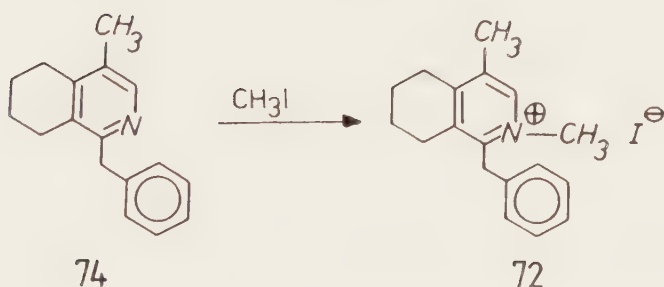


Dieses Carbeniumion lagert sich nun unter Wanderung des Phenylringes in das stabilere sekundäre Carbeniumion um und addiert sich anschließend im Sinne einer Ritter-Reaktion an den Nitrilstickstoff.



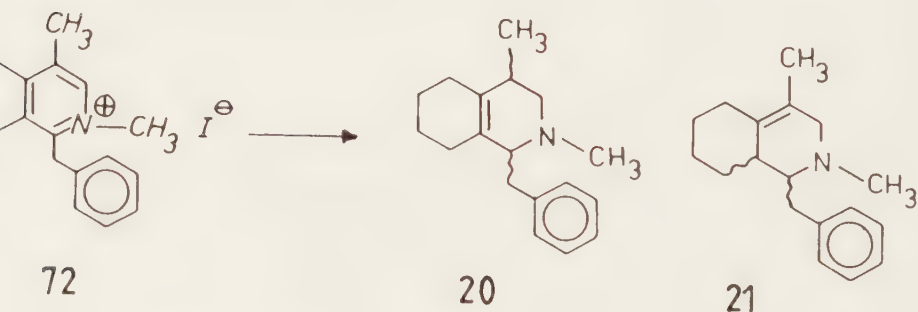
Der folgende Schritt ist dann die Cyclisierung zum Dihydroisochinolin 94. Dieser interessante Mechanismus konnte aber im Rahmen meiner Arbeit nicht weiter untersucht werden.

2.5.18. Darstellung des Methiodids 72 aus 74



Die Synthese von 72 gelang problemlos durch vierundzwanzigstündiges Stehenlassen von 74 in überschüssigem Methyljodid bei Raumtemperatur. Nach Entfernen des Methyljodids erhielt ich eine zähe braune Substanz, die erst nach mehrwöchigem Stehen im Kühlschrank fest wird. Der Versuch, daraus durch Umkristallisieren aus Ethanol ein festes Salz zu erhalten, mißlang jedoch. Das Methojodid fiel immer wieder ölig aus. Deshalb konnte keine stimmende CHN-Analyse erhalten werden. Die lange Reaktionsdauer von 24 Stunden ist zur quantitativen Umsetzung notwendig. Bei einem Versuch, der nach drei Stunden beendet wurde, fand ich dünnschichtchromatographisch noch freie Base 74.

2.5.19. Reduktion des Methojodids 72 zu den Zielverbindungen 20 und 21



Zunächst versuchte ich, 72 nach derselben Methode zu reduzieren wie das Methiodid 59 (siehe Seite 69). Dabei erhielt ich aber nur eine braune, zersetzliche Produktmischung, die sich auf DC mit Dragendorffs Reagenz braun färbte. Ich veränderte daraufhin die Reaktionsbedingungen, indem ich als Lösungsmittel reinen Ethanol ohne Zusatz von Natronlauge verwendete. Die Versuche wurden sowohl bei Raumtemperatur als auch bei Rückflußtemperatur durchgeführt. Aber auch diese Methoden lieferten ein völlig unidentifizierbares Produkt.

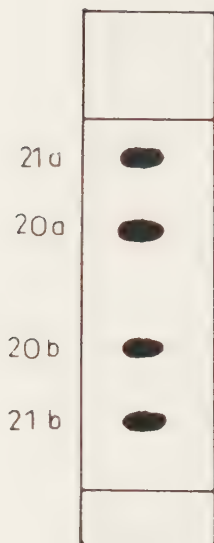
Nun ist in der Literatur⁴⁶⁾ auch Natriumcyanborhydrid als Reduktionsmittel für Pyridiniumsalze bekannt. Ein Versuch, in Eisessig als Lösungsmittel durchgeführt, zeigte jedoch, daß Natriumcyanborhydrid in meinem Fall völlig ungeeignet ist. Ich isolierte unverändertes Methiodid 72. Ein Versagen der Reduktionswirkung ist möglicherweise auf die hohe Substitution des Pyridinringes in 72 zurückzuführen.

Eine Veränderung der ursprünglich angewandten Reduktionsmethode brachte schließlich den gewünschten Erfolg. Dazu wurde die Konzentration der Natronlauge im Lösungsmittel von 1 molar auf 0,5 molar gesenkt. Das Natriumborhydrid wurde als Festsubstanz statt in geloster Form zum Ansatz gegeben und die Reaktion muß über den gesamte Zeitraum der Reaktion im Eisbad stehen. Auf diese Weise gelingt die Reduktion und man erhält ein gelbes Öl, welches sich aufgrund jeweils zweier chiraler Zentren (C-1 und C-4, bzw. C-1 und C-8a) in 20 und 21 durch DC in die vier denkbaren Dragendorff-positiven Diastereomeren auftrennen läßt.

Laufmittel: Chloroform 48 ml

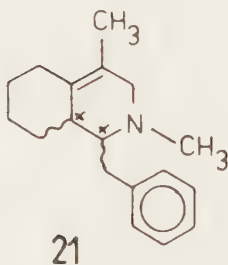
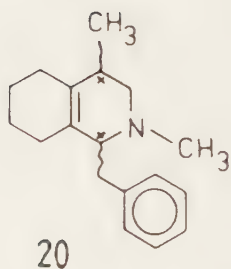
Methanol 2 ml

Ammoniak 25% 0,3 ml



Das ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes ist aufgrund der vier enthaltenen Komponenten ziemlich unübersichtlich. Anhand des Verhältnisses aromatischer zu aliphatischen Protonen läßt sich aber erkennen, daß die Reaktion planmäßig verlaufen ist. Der gefundene Wert beträgt 0,26 und nähert sich damit zufrieden-stellend dem theoretischen Wert von 0,25.

Im olefinischen Bereich taucht kein Signal auf, was nur mit der in 20 und 21 angegebenen Lage der Doppelbindung in Einklang steht. Produkte mit ^{1,8a} -Doppelbindung (Enamine) werden bei Reduktionen mit Natriumborhydrid bekanntlich nicht gebildet.



Im Massenspektrum des Rohproduktes erscheint ein stimmender Molekülpeak von $M^+ = 255$.

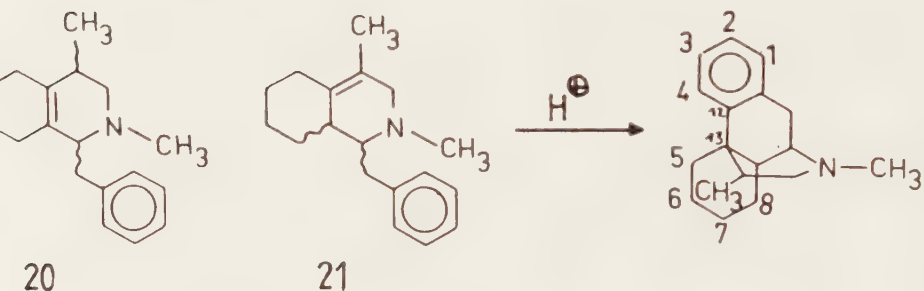
Um nun den vier Zonen auf DC eine der Strukturen 20 oder 21 zuordnen zu können, war es nötig, das Rohprodukt in seine Komponenten aufzutrennen. Diese Trennung gelang mir auf saulenchromatographischem Wege. Die Identifizierung der Doppelbindungs-lage konnte nach Vorliegen der einzelnen Isomeren ^1H -NMR-spektroskopisch durchgeführt werden. In der Struktur 20 muß die Methylgruppe aufgrund des benachbarten Protons als Dublett erscheinen, während in Struktur 21 die Methylgruppe als Singulett erscheint. Tatsächlich erhielt ich in den jeweiligen Spektren zwei Dubletts und zwei Singuletts. Aufgrund der Elutionsreihenfolge und der ^1H -NMR-Spektren ließen sich so die Zielverbindungen 20 und 21 auf DC lokalisieren. Sie wurden mit dem Zusatz a und b versehen (siehe Seite 109). Eine Aussage über die Konfiguration an den chiralen C-Atomen war nicht möglich.

Die Verbindung 21a zeigt im Massenspektrum keinen Molekülpeak von $M^+ = 255$. Die drei übrigen Isomeren zeigen diesen Molekülpeak, allerdings sehr schwach ausgeprägt. Die relativen Intensitäten betragen sechs und sieben Prozent. Offenbar sind die Zielverbindungen unter den Bedingungen der Spektrenaufnahme sehr leicht zersetzlich. Ein kristallines Salz für eine CHN-Analyse konnte von keinem der isomeren Produkte erhalten werden.

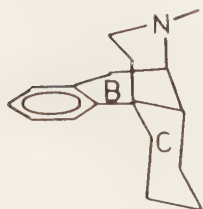
Aufgrund einer nur geringen Haltbarkeit der Verbindungen 20 und 21 konnten keine ^{13}C -NMR-Spektren aufgenommen werden.

2.5.20 Cyclisierung der Borhydrid-Reduktionsprodukte 20 und 21

In Analogie zur Morphinansynthese nach Grewe¹⁾ sollten die Octahydroisochinoline 20 und 21 bei der Behandlung mit starker Säure in Morphinane 97 oder Isomorphinane 98 übergehen.



Im Morphinan sind die Ringe B und C, wie in natürlich vorkommendem Morphin, cis-ständig miteinander verknüpft.

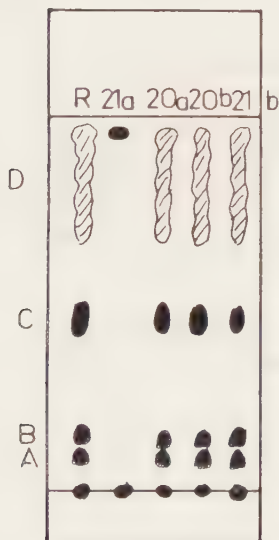


Morphinan
97



Isomorphinan
98

Grewe fand bei seinem Ringschluß als einzige Verbindung nur das B/C-cis-konfigurierte N-Methylmorphinan. Nun mußte ich herausfinden, ob die im Vergleich zu 1 veränderte Lage der Doppelbindung in Struktur 21 zur Bildung eines Isomorphinans führt. Zunächst wurde das Rohprodukt der Borhydrid-Reduktion einmal mit Phosphorsäure 85% und einmal mit Bromwasserstoffsäure 48% behandelt. Nach dem Aufarbeiten erhält man jeweils ein zähes braunes Öl. Beide zeigen auf DC ein identisches Bild. Dies zeigt, daß man beide Säuren zur Cyclisierung verwenden kann. Als nächstes cyclisierte ich die säulenchromatographisch getrennten Isomeren 20 und 21 jeweils mit Bromwasserstoffsäure. Die Produkte ergeben auf DC folgendes Bild



R = Rohprodukt der Borhydrid-Reduktion

Laufmittel: Chloroform 40 ml

Methanol 2 ml

NH₃ 25% 0,3 ml

Die Vorstufe 21a scheint nicht zu cyclisieren. Leider konnte das Produkt aufgrund von Substanzmangel nicht weiter untersucht werden. Deutlich ist zu sehen, daß die drei übrigen Isomeren die gleichen Produkte liefern. Somit konnte ich mir die Trennung der Vorstufen 20 und 21 bei weiteren Cyclisierungen ersparen. Es gelang mir, säulenchromatographisch die Zonen A+B, C und D zu isolieren. Die Zone D besteht, wie schon auf DC zu sehen ist, aus einer diffusen Produktmischung. Sie färbt sich mit Dragendorffs-Reagenz braun und ist auch für die braune Farbe des Cyclisierungsproduktes verantwortlich. Im ^1H -NMR-Spektrum von D erscheinen im aromatischen Bereich zuviele Protonen.

Das Verhältnis von aromatischen zu aliphatischen Protonen beträgt etwa 6 : 19 und nicht wie bei einem cyclisierten Produkt 4 : 21.

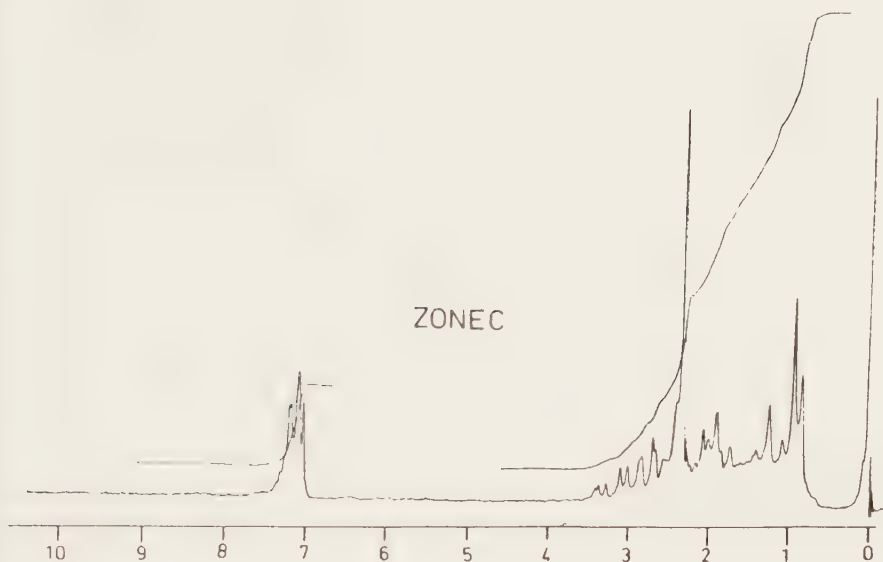
Offenbar handelt es sich bei der Fraktion D um nicht cyclisierte, zersetzliche Nebenprodukte.

Dagegen handelt es sich bei der Fraktion C um ein cyclisiertes Produkt.

Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint im aromatischen Bereich ein Multiplett.

Das Verhältnis von aromatischen zu aliphatischen Protonen beträgt 0,18. Dieser Wert nähert sich ausreichend dem theoretischen von 0,19.

Im Massenspektrum erhält man einen deutlichen Molekülpeak von $\text{M}^+ = 255$.



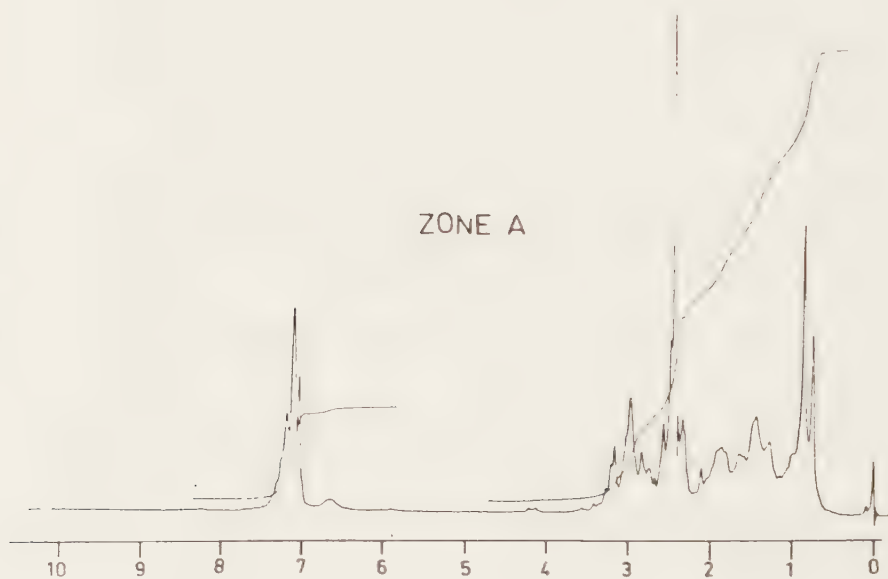
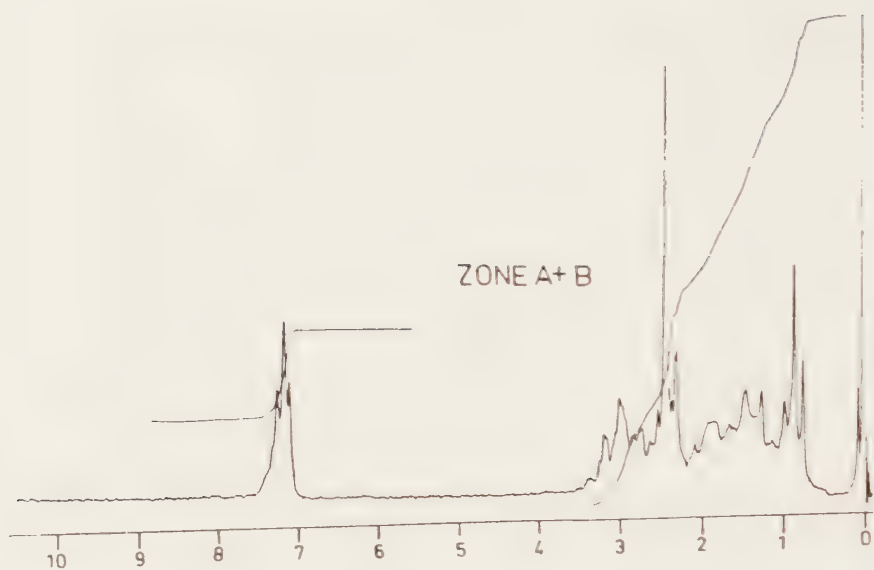
Eine Trennung der Zonen A und B gelang nicht auf säulenchromatographischem Weg, so daß A und B nur im Gemisch ^1H -NMR-spektroskopisch vermessen werden konnten.

Das Verhältnis aromatischer zu aliphatischen Protonen von 0,18 spricht für das Vorliegen cyclisierter Produkte. Im Massenspektrum erscheint der Molekülpeak bei $M^+ = 255$.

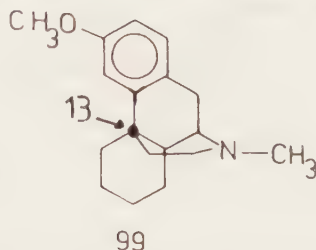
Mit Hilfe des Chromatotrons gelang es mir dann aber doch, die Zone A zu isolieren.

Im ^1H -NMR-Spektrum stimmt das Verhältnis aromatischer zu aliphatischen Protonen mit der Theorie überein.

Das Massenspektrum zeigt den Molekülpeak von $M^+ = 255$.



Ein weiterer Beweis für ein Cyclisierungsprodukt besteht im Nachweis eines quartären, aliphatischen C-Atoms. Dieses C-Atom wird durch die Cyclisierung quartär und muß daher im ^{13}C -NMR-Spektrum als Singulett erscheinen. Im ^{13}C -NMR-Spektrum der authentischen Verbindung 99 besitzt das C-Atom 13 einen ppm-Wert von 37,20⁴⁷⁾.



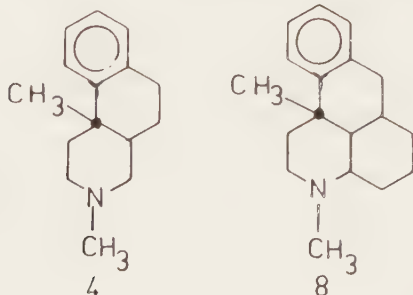
Im ^{13}C -NMR-Spektrum der Fraktion A läßt sich ein Singulett bei 35,53 ppm lokalisieren.

Fraktion C zeigt ein Singulett bei 35,74 ppm.

Die Mischfraktion A + B zeigt zu viele Signale, als daß man darunter ein Singulett ausmachen könnte.

Die gefundenen Singuletts sprechen zwar für eine gelungene Cyclisierung, sie lassen sich aber nicht für eine Zuordnung im Hinblick auf Morphinan oder Isomorphinan verwenden.

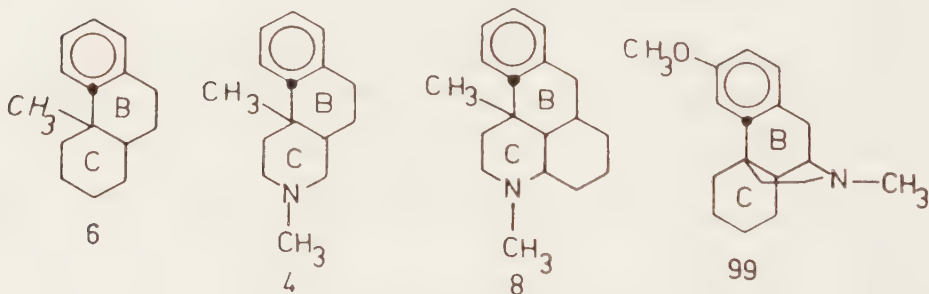
Die Differenzen der ppm-Werte beim Übergang von cis zu trans sind zu gering.



	cis	trans
4	35,15	34,76
8	36,96	36,20

Für diese Zuordnung lassen sich die ppm-Werte der aromatischen C-Atome heranziehen.

Vergleicht man die ^{13}C -NMR-Verschiebungen der aromatischen C-Atome ähnlicher Verbindungen, wie 6, 4, 8 oder 99⁴⁷⁾, so fällt auf, daß sich die ppm-Werte der C-Atome, an welchen die Cyclisierung stattgefunden hat, beim Übergang vom cis- zum trans-Isomeren deutlich unterscheiden. Wie die folgende Tabelle zeigt, liegen die ppm-Werte der trans-konfigurierten Verbindungen in tieferem Feld als die der cis-konfigurierten Verbindungen.

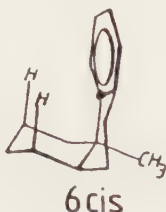


● = betrachtetes C-Atom

	cis	trans
6	144,4	148,3
4	142,9	147,2
8	141,1	146,1
99	141,5	nicht bekannt

Das ^{13}C -NMR-Spektrum eines Isomorphinans ist in der Literatur nicht bekannt.

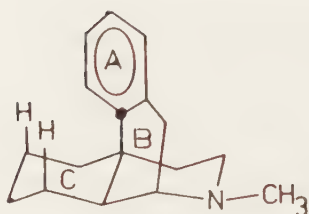
Der Grund für das Auftreten unterschiedlicher ppm-Werte bei den jeweiligen cis- und trans-Verbindungen liegt in der Konfiguration. So zeigt sich am Modell der cis-Verbindung 6, daß das betrachtete C-Atom von zwei synaxial stehenden δ -Wasserstoffatomen abgeschirmt wird.



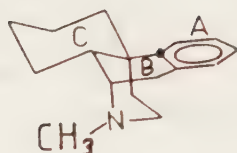
In der annähernd planaren Struktur der trans-Verbindungen kommt dieser Effekt nicht mehr zum Tragen. Das betrachtete C-Atom ist stärker entschirmt und liegt daher in tieferem Feld.



In den Morphinanen bzw. Isomorphinanen sind cis- bzw. trans-6 und - vom Heteroatom abgesehen - auch 4 und 8 als identisch konfigurierte Partialstrukturen enthalten, so daß auch in 2 - je nach sterischer Verknüpfung von Ring C - mit einem entsprechenden Einfluß auf die chemische Verschiebung des aromatischen C-12 zu rechnen und somit eine Zuordnung zur Morphinan- oder Isomorphinan-Reihe möglich ist.



2 cis



trans

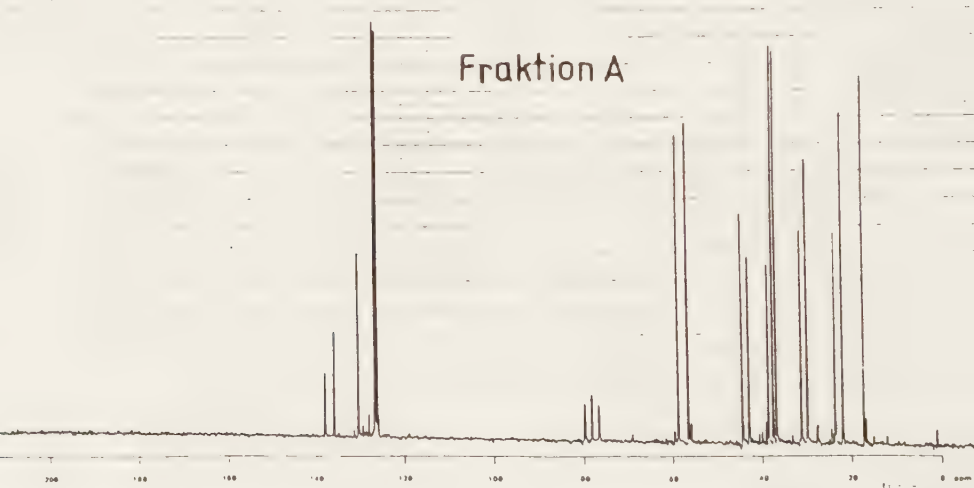
Die diesbezügliche Untersuchung der einzelnen Fraktionen brachte folgende Ergebnisse:

Fraktion A:

Die zwei Singulets im aromatischen Bereich sprechen für ein Cyclisierungsprodukt. Ihre ppm-Werte betragen 135,0 und 137,1. Damit liegen sie weit unter den ppm-Werten, wie sie in der Tabelle für die B/C-trans-konfigurierten Verbindungen angegeben sind.

Demnach sollte hier ein Morphinan vorliegen.

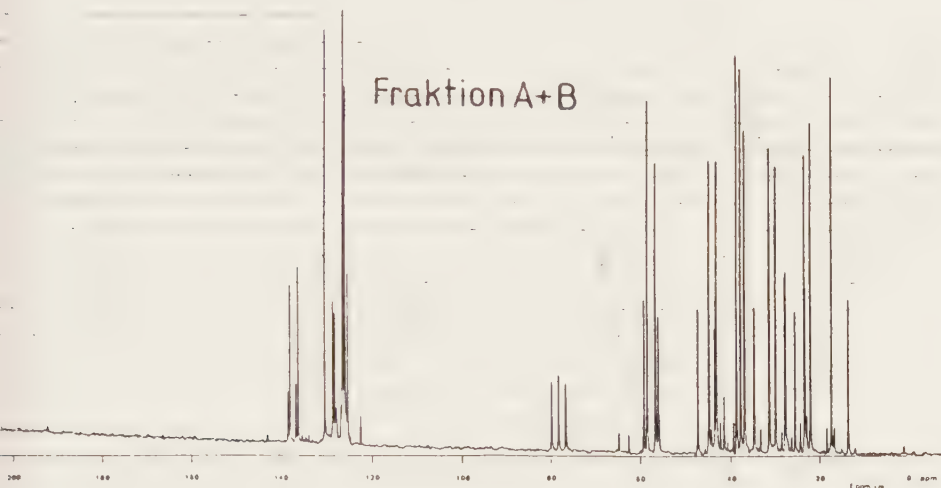
(^{13}C -NMR-Wertetabelle siehe Seite 182)



Fraktion A + B:

Hier erscheinen im ^{13}C -NMR-Spektrum 54 Signale. Diese Fraktion besteht demnach aus drei Stereoisomeren. Das im tiefsten Feld liegende Signal hat einen ppm-Wert von 137,6.

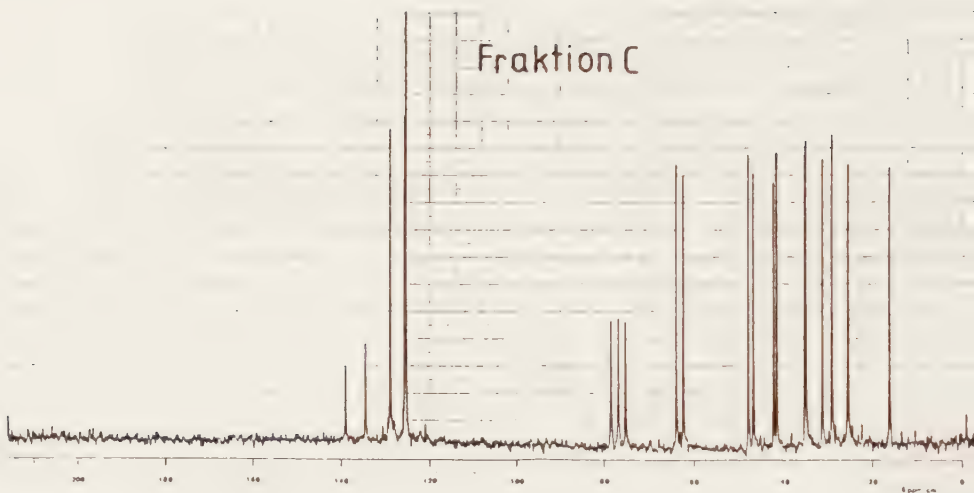
Das spricht gegen das Vorliegen eines Isomorphinans in dieser Fraktion. Eine weitere detaillierte Zuordnung der Signale ist nicht möglich.

Fraktion C:

Die Anzahl von 18 Signalen entspricht der Theorie. Zwei Singulets im aromatischen Bereich besitzen die ppm-Werte 139,0 und 134,5.

Diese Werte stehen auch hier mit einem Morphinan in Einklang und nicht mit einem Isomorphinan.

^{13}C -NMR-Wertetabelle siehe Seite 180.



Weitere Strukturbeweise waren mit den mir zur Verfügung stehenden Mitteln nicht möglich. Ein ^{13}C -NMR-Spektrum eines authentischen Isomorphinans wäre sicher sehr hilfreich gewesen.

Mit Hilfe einer Röntgenstrukturanalyse sollten sich die Cyclisierungsprodukte exakt identifizieren lassen. Dies muß einer gesonderten Arbeit vorbehalten bleiben, in der genügend reine Substanzmengen erhalten und in kristallisierbare Salze überführt werden müssen.

Die Resultate dieser Cyclisierungen zeigen aber eindeutig, daß auch bei den Octahydroisochinolininen 20 und 21 die Lage der Doppelbindung keinen Einfluß auf die Konfiguration des Cyclisierungsproduktes hat. Andernfalls hätte die Cyclisierung von 21a oder 21b zu einem Isomorphinan führen müssen.

3. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die alkoholische bzw. olefinischen Verbindungen 15 bzw. 16 - 21 synthetisiert, intramolekular cyclisiert und die erhaltenen Cyclisierungsprodukte auf ihre Konfiguration geprüft.

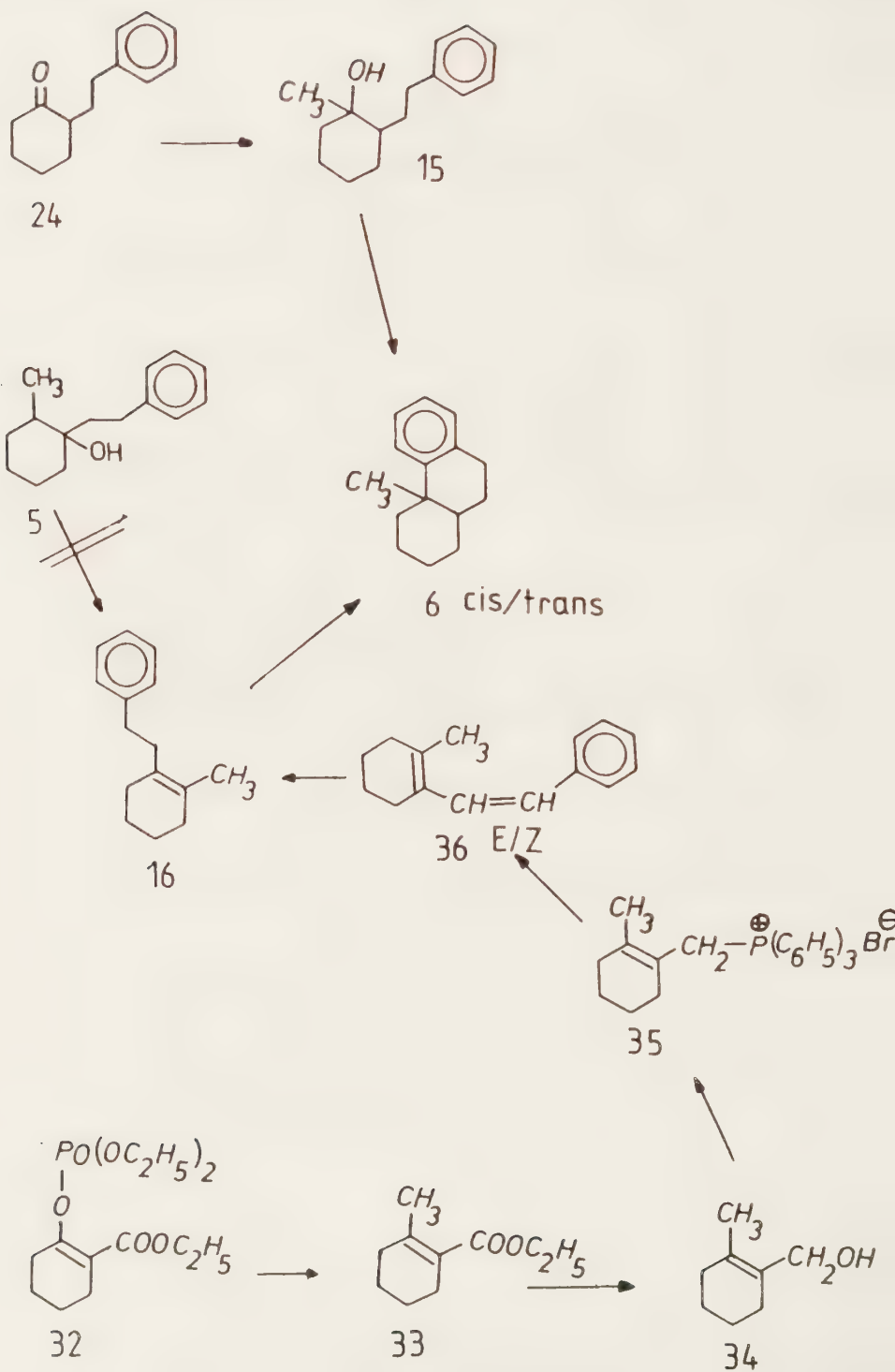
Im einzelnen werden folgende Ergebnisse erzielt:

1. Stickstofffreie Verbindungen

Der durch Grignard-Reaktion aus dem Keton 24 erhaltene Alkohol 15 liefert bei der Cyclisierung das Octahydrophenanthren 6 als cis/trans-Gemisch.

Dieses entsteht ebenfalls - jedoch noch mit Startsubstanz verunreinigt - aus dem Cyclohexen-Derivat 16, dessen Synthese ausgehend vom Enolphosphat 32 gelingt: 32 wird mit Lithiumdimethylcuprat zum Ester 33 umgesetzt und zum Alkohol 34 reduziert. Über das daraus herstellbare Wittig-Reagenz 35 kann das Styrol-Derivat 36 gewonnen und dieses partiell zur Cyclisierungsvorstufe 16 hydriert werden. Die Dehydratisierung des Alkohols 5 zu 16 mißlingt.

Formelschema siehe nächste Seite



2. Stickstoffhaltige Verbindungen

Das Ringsystem des Tetrahydropyridins 17 wurde ausgehend von dem Ketoester 43 aufgebaut. 43 wurde ins Dioxolan überführt und dieses dann zum Alkohol 45 reduziert. Aus dem Alkohol 45 wurde das Hydroxyketon 46 gewonnen. Dieses reagierte mit Diethylphosphonomethylacetat in einer Wadsworth-Emmons-Reaktion zum Lacton 49. Das Lacton wurde zum Diol 54 reduziert und die beiden OH-Gruppen dann mittels PFH_3 und CCl_4 gegen Chlor ausgetauscht. Das Dichlorid setzte sich Methylamin zum Tetrahydropyridin 17 um.

Bei der Cyclisierung von 17 mit Protonensäuren oder AlBr_3 wurde das cis-Octahydrobenzo(f)isochinolin 4 erhalten. Bei der Anwendung von $\text{BF}_3/\text{H}_3\text{PO}_4$ enthielt das Produkt etwa 10% der trans-Form.

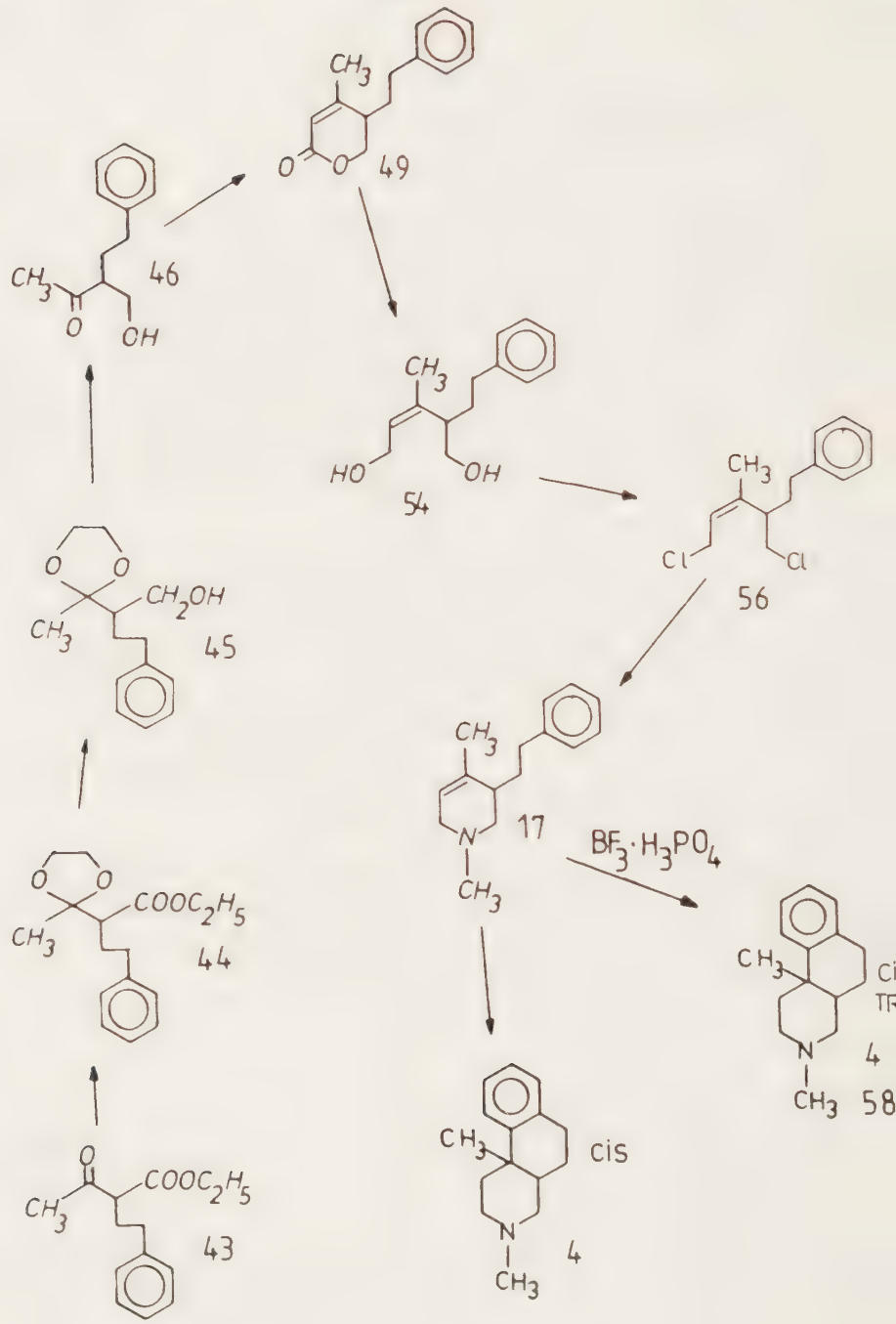
Tabelle: siehe Seite 54 Formelschema: Seite 122

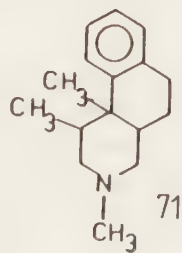
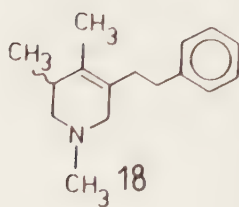
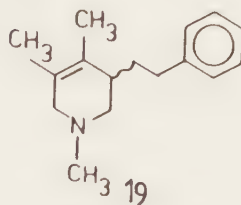
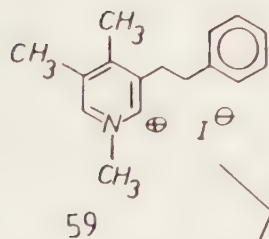
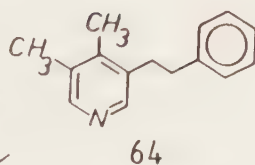
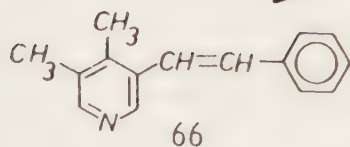
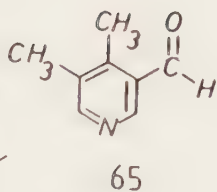
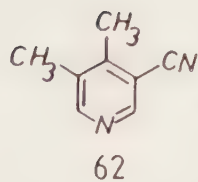
Die Tetrahydropyridine 18 und 19 wurden durch Reduktion des Methiodids 59 mit NaBH_4 erhalten.

Ausgegangen wurde vom Pyridinnitril 62. Dieses konnte mit Raney-Nickel zum Aldehyd 65 reduziert werden. Der Aldehyd wurde in einer Wittig-Reaktion zum Styrylpyridin 66 verlängert. Nach katalytischer Hydrierung und nachfolgender Umsetzung mit Methyljodid erhält man 59.

Beide Tetrahydropyridine 18 und 19 lieferten bei Behandlung mit Bromwasserstoffsäure das cis-konfigurierte Octahydrobenzo(f)isochinolin 71.

Formelschema: Seite 123





Schlüsselverbindung für die Synthese der Octahydroisochinoline 20 und 21 ist das Isochinolin 73.

So läßt sich das Amid 76 in einer Bischler-Napieralski-Reaktion leicht und in guter Ausbeute zum Dihydroisochinolin 77 umsetzen, jedoch liefert die Dehydrierung zu 73 ein unsauberes Produkt, das nur schlecht zu 74 hydrierbar ist. Ein einwandfreies Produkt bildet sich durch Hydrolyse der Reissert-Verbindung 87, wobei die Darstellung von 86 und 87 allerdings nur mit schlechten Ausbeuten gelingt.

Das als Vorstufe benötigte 4-Methylisochinolin wird durch Bischler-Napieralski-Reaktion des Amids 82 und nachfolgende Dehydrierung dargestellt.

Die Transferhydrierung von 4-Cyanoisochinolin zu 4-Methylisochinolin mißlang. Ebenso mißglückte die Darstellung von 77 durch eine Lora-Tamayo-Reaktion, wobei vermutlich 3-Methyl-1-benzyl-3,4-dihydroisochinolin erhalten wird.

Auch nach Pictet-Gams kann 73 nicht dargestellt werden. Die Behandlung des Amids 78 mit Phosphorpentoxid oder Polyphosphorsäure liefert nur ein unidentifizierbares Produkt, das in allen Medien schwerlöslich ist.

Das über 87 erhaltene Isochinolin 73 wird selektiv zu 74 hydriert, das sich mit Methyljodid zum Methojodid 72 umsetzt. Dieses läßt sich mit NaBH_4 zu den vier denkbaren isomeren Octahydroisochinolin 20 und 21 reduzieren.

Bei der Cyclisierung liefern drei der vier Isomeren das gleiche Produkt. Eines der Isomeren 21 läßt sich nicht cyclisieren. Bei den Cyclisierungsprodukten handelt es sich um Morphinanderivate. Anzeichen für die Entstehung eines Isomorphinans wurden nicht gefunden.

Formelschema: siehe nächste Seite

4. Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Gerät nach Tottoli (Firma Büchi) ermittelt und sind nicht korrigiert.

IR-Spektren

Die IR-Spektren wurden als KBr-Preßling oder als Dünnschicht zwischen NaCl-Platten mit dem Gerät Beckmann AccuLab 6 aufgenommen.

¹H-NMR-Spektren

Die Spektren wurden mit den Geräten Varian T-60 (60 MHz) und Varian EW 360 A (60 MHz) aufgenommen.

Die angegebenen Zahlenwerte beziehen sich auf die δ -Skala mit Tetramethylsilan als innerem Standard ($\delta = 0,00$).

Die chemischen Verschiebungen werden in ppm, die Kopplungskonstanten J in Hz angegeben.

Als Lösungsmittel wurde, soweit nicht anders angegeben, Deuteriochloroform verwendet.

¹³C-NMR-Spektren

Die Spektren wurden mit dem Gerät Bruker-Spektrospin WP-80 bei einer Anregungsfrequenz von 20 MHz aufgenommen.

Innerer Standard war Deuteriochloroform.

Massenspektren

Die Spektren wurden mit dem Varian CH 7-Gerät bei 70 eV und 100 mA aufgenommen.

CHN-Analysen

CHN-Rapid, Fa. Heraeus, Hanau.

Dünnschichtchromatographie

Verwendet wurden DC-Mikrokarten SI F (Kieselgel mit Fluoreszenzindikator 254 nm; Schichtdicke 0,2 mm; Format 5 x 10 cm) der Firma Riedel de Haen.

Die Detektion erfolgte durch Betrachten unter UV 254 nm und UV 360 nm.

N-basische Substanzen wurden mit Dragendorffs Reagenz besprüht.

Die verwendeten Fließmittel sind jeweils angegeben.

Anmerkung: Angegebene Rf-Werte sind nur als Richtwerte zu verstehen, da sich v. a. bei ammoniakhaltigen Fließmitteln der Rf-Wert bereits nach einmaligem Öffnen der Chromatographierkammer verändern kann.

Chromatotron

Harrison Research, Model 7924 T

Plattenbeschichtung: Kieselgel 60 PF254 gipshaltig (Firma Merck)

Säulenchromatographie

Als Träger wurde Kieselgel 100 (0,063 - 0,200 mm Korngröße) der Firma Merck verwendet.

Die Fließmittel sind bei den einzelnen Substanzen angegeben.

Säule (soweit nicht anders angegeben):

Länge : 40 cm

Durchmesser : 1,8 cm

Träger : 38 g

aufgetragene

Substanzmenge : bis 700 mg

Gaschromatographie

Gerät: Intersmat IGC 120 FL

Säule: 10% SE 30 PAW 80/100 1,5 m

Die Ofentemperatur ist jeweils angegeben.

Die Temperaturen von Injektor und Detektor liegen immer um 30°C höher.

Ausbeuten

Die Ausbeuteangaben beziehen sich, soweit nicht anders angegeben, auf die einmal umkristallisierte bzw. destillierte Substanz.

N-Cyclohexenylcyclohexylamin 27

Herstellung nach Literatur¹⁰⁾

Ansatzgröße : 0,3 mol

Ausbeute : 81% (Lit.: 90%)

Kp_{0,1} : 85 - 90°C (Lit.: Kp₁₅: 136 - 137°C)

2-β-Phenylethylcyclohexanon 24

4,75 g (0,195 mol) Magnesiumspäne werden mit 400 ml trockenem THF überschichtet. Dann werden unter Rühren und N₂-Begasung langsam 21,3 g (0,195 mol) Ethylbromid zugetropft. Die Eintropfdauer beträgt ca. 90 Minuten. Nach Abstellen des N₂-Stroms wird 45 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt. Anschließend werden 35,0 g (0,195 mol) Cyclohexylidencyclohexylamin auf einmal zugegeben. Nach gesamt Zugabe wird weitere 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nun läßt man auf Raumtemperatur abkühlen und gibt dann 36,1 g (0,195 mol) Phenylethylbromid zu. Anschließend wird der Ansatz erneut 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur erfolgt die Zugabe von 100 ml Salzsäure 10%. Es folgen 20 Stunden rückflußerhitzen. Nach dem Abkühlen gibt man 300 ml Ether hinzu und trennt die wäßrige Phase ab. Die Etherphase wird jeweils einmal mit 100 ml Wasser und 100 ml NaHCO₃-Lösung gewaschen. Man trocknet über Na₂SO₄ und zieht den Ether im Vakuum ab. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert.

Kp_{0,2} : 125 - 130°C (Lit.⁸⁾: Kp₆ = 154°C)

Ausbeute : 25 g (63%)

IR-Spektrum:

3000-3100 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aromatisch)
 2800-3000 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aliphatisch)
 1700 cm^{-1} (C=O Valenzschwingung)

 ^1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,25 (s, 5 H, aromatisch)
 1,20-2,80 (m, 13 H, aliphatisch)

Massenspektrum:

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}$ MG: 202,2
 $M^+ = 202$

2-Phenylethyl-1-methylcyclohexanol 15Herstellung nach Literatur⁸⁾

Ansatzgröße : 40 mmol

Ausbeute : 90% (Lit.: 95%)

 $\text{Kp}_{0,2}$: 125 - 132°C (Lit.: $\text{Kp}_3 = 140^\circ\text{C}$)

IR-Spektrum:

3500 cm^{-1} (O-H Valenzschwingung)
 3000-3100 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aromatisch)
 2800-3000 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aliphatisch)

 ^1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,30 (s, 5 H, aromatisch)
 1,00-3,00 (m, 17 H)
 darunter 1,20 (s, 3 H, CH_3)
 1,58 (s, tauscht aus, OH)

Cyclisierung des Alkohols 15 zu 4 α -Methyl-1,2,3,4,4 α -9,10,10 α -octahydrophenanthren (cis/trans-Gemisch) 6

1,0 g (4,5 mmol) des Alkohols 15 werden mit 2 ml Schwefelsäure 85% versetzt und drei Stunden lang im Ölbad auf 100°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das Produkt in 30 ml Petrolether aufgenommen und die organische Phase abgetrennt. Diese wird jeweils einmal mit 100 ml Wasser und 100 ml NaHCO₃-Lösung gewaschen. Man trocknet über Na₂SO₄ und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab. Als Rückstand erhält man 0,7 g farbloses Öl.

Ausbeute : 77% d. Th.

IR-Spektrum:

kein OH-Peak

2800-3000 cm⁻¹ (C-H Valenzschwingung, aliphatisch)

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,00-7,40 (m, 4 H, aromatisch)

1,07 (s, 3 H, CH₃, trans-Form)

1,25 (s, 3 H, CH₃, cis-Form
überwiegend)

1,30-3,10 (m, 12 H, aliphatisch)

Massenspektrum:

C₁₅H₂₁
M⁺ = 200

MG: 200,3

Gaschromatographie:

Peak 1: Retentionszeit 12,81 Min. (65% cis-Form)

Peak 2: Retentionszeit 14,84 Min. (35% trans-Form)

Die Ofentemperatur betrug 180°C.

1-(2-Ethoxycarbonyl)-cyclohexenyldiethylphosphat 32

In einem 1000 ml-Dreihalskolben werden 3,4 g NaH 50% (0,07 mol) in etwa 400 ml trockenem Ether suspendiert. Unter Eiskühlung, Rühren und N_2 -Begasung werden nun 12,0 g (0,07 mol) Cyclohexanon-2-carbonsäureethylester zugetropft. Nach Entfernen der Eiskühlung läßt man 15 Minuten zur Beendigung der Salzbildung rühren. Anschließend gibt man 13,3 g (0,077 mol) Phosphorsaurediethylesterchlorid auf einmal hinzu, wobei es zu einer leichten Erwärmung kommt. Man läßt noch 2 Stunden rühren und wäscht dann den Ansatz mit 200 ml NH_4Cl -Lösung. Die Etherphase wird abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und der Ether im Vakuum abgezogen. Man erhält 22,0 g leicht gelbes Öl.

Die Rohausbeute beträgt 92%.

Das Produkt ist rein genug zur Weiterverarbeitung.

Zur sicheren Entfernung von Wasserspuren wird das Enolphosphat im Hochvakuum 5 Minuten lang auf 110°C erhitzt.

Das Produkt zersetzte sich bei der Destillation.

IR-Spektrum:

2800-3000 cm^{-1}	(C-H Valenzschwingung, aliphatisch)
1740 cm^{-1}	(C=O Valenzschwingung)
1300 cm^{-1}	(P=O Valenzschwingung)
1050 cm^{-1}	(P-O-R Valenzschwingung)

^1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 4,00-4,60 (m)
2,10-2,75 (m, 4 H)
1,00-1,90 (m, 13 H)

2-Methylcyclohexenyl-1-carbonsäureethylester 33

In einem 1000 ml-Dreihalskolben werden 23,3 g CuI (0,122 mol) mit 400 ml trockenem Ether überschichtet. Anschließend läßt man unter Eiskühlung und N_2 -Begasung 5 Minuten lang rühren. Danach werden mittels Injektionsspritzen 140 ml CH_3Li -Lösung in Ether (0,244 mol) zugegeben, wobei eine vorübergehende Gelbfärbung auftritt. Nach vollständiger Zugabe der CH_3Li -Lösung wird das Eisbad gegen ein Aceton/ CO_2 -Bad ausgetauscht und die Temperatur bei $-50^\circ C$ gehalten. Nachdem man nun auf einmal 25,0 g (0,0816 mol) des Enolphosphats 32 zugegeben hat, färbt sich der Ansatz tief rot. Man läßt noch 3 Stunden bei -40 bis $-50^\circ C$ unter N_2 -Begasung rühren. Anschließend gießt man den Ansatz auf 400 ml Ammoniumchlorid-Lösung und läßt die Mischung etwas erwärmen. Danach schüttelt man aus, trennt die Etherphase ab und extrahiert die wäßrige Phase einmal mit ca. 200 ml Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit verdünnter Ammoniak-Lösung und einmal mit Wasser gewaschen. Man trocknet die Etherphase über Na_2SO_4 und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Der Rückstand wird im Wasserstrahlvakuum destilliert.

Ausbeute : 12,0 g farbloses Öl (88% d. Th.)

Kp₁₆ : $98^\circ C$ (Lit.¹⁴) : Kp₇₅₃ = $203-204^\circ C$

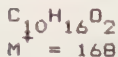
IR-Spektrum:

2800-3000 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aliphatisch)
1730 cm^{-1} (C=O Valenzschwingung)

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 4,28 (q, 2 H, $-O-CH_2-$; J = 6 Hz)
1,90-2,58 (m, 4 H)
2,05 (s, 3 H, $-CH_3$)
1,50-1,88 (m, 4 H)
1,35 (t, 3 H, $-CH_3$; J = 6 Hz)

Massenspektrum:



MG: 168,2

2-Methylcyclohexenyl-1-carbonsäure

2,0 g des Esters 33 (11,9 mmol) werden mit 30 ml 2 N Natronlauge versetzt und 60 Minuten lang auf Rückflußtemperatur erhitzt. Danach läßt man abkühlen und säuert mit überschüssiger 2 N Salzsäure an. Die wäßrige Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend der Ether am Rotationsverdampfer abgezogen. Man erhält 1,3 g eines weißen Feststoffes (79% Rohausbeute). Dieser wird aus Ethanol 50% mehrmals umkristallisiert.

Fp. : 85°C (Lit.¹⁴⁾; Fp = 87°C)

CHN-Analyse:

farblose Nadeln



ber.:	C: 68,57	H: 8,57
-------	----------	---------

gef.:	C: 68,43	H: 8,45
-------	----------	---------

1-Methyl-2-hydroxymethylcyclohexen 34

2,0 g (0,054 mol) Lithiumaluminiumhydrid werden in 150 ml trockenem Ether suspendiert. Unter Rühren werden 12,0 g (0,070 mol) Ester 33 während 10 Minuten langsam zugetropft. Nach Beendigung des Zutropfens wird 30 Minuten lang auf Rückflußtemperatur erhitzt. Anschließend wird im Eisbad abgekühlt und vorsichtig mit Wasser hydrolysiert. Nach vollständiger Hydrolyse des überschüssigen Lithiumaluminiumhydrids wird der Ether weitgehend dekantiert. Die wäßrige Phase wird mit 100 ml Wasser versetzt und mit ca. 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet. Der Ether wird am Rotationsverdampfer abgezogen und der flüssige Rückstand im Wasserstrahlvakuum destilliert.

Ausbeute : 8,0 g farbloses Öl (87% d. Th.)

K_{p17} : 96°C (Lit. 18) ; K_{p10} = 90°C

n_D^{20} = 1,493 (Lit. 18) ; n_D^{20} = 1,491

IR-Spektrum:

2800-3000 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aliphatisch)
3300 cm^{-1} (O-H Valenzschwingung)

^1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 4,10 (s, 2 H, -O-CH₂-)
1,30-2,40 (m, 12 H, 1 H tauscht aus)
1,70 (s, -CH₃)

2-Methyl-1-cyclohexenylmethyl-N-phenylcarbaminsäureester 40

0,4 g Alkohol 34 (3 mmol) werden mit 0,5 g Phenylisocyanat vermengt. Nach wenigen Minuten hat sich eine feste Masse gebildet. Man wäscht kurz mit 10 ml Toluol und dekantiert vom festen Rückstand ab. Dieser wird zweimal aus Ethylacetat umkristallisiert. Man erhält 300 mg farblose Nadeln.

Ausbeute : 43%

Fp. : 88°C

CHN-Analyse:

$C_{15}H_{19}NO_2$	MG: 229,1			
ber.:	C: 73,46	H: 7,75	N: 5,71	
gef.:	C: 73,29	H: 7,77	N: 5,82	

2-Methylcyclohexenyl-1-methyltriphenylphosphonium-
bromid 35

16,3 g (0,0476 mol) Triphenylphosphinhydrobromid werden mit 250 ml Benzol und 6,1 g (0,0476 mol) Alkohol 34 versetzt. Unter Rühren wird mit aufgesetztem Wasserabscheider erhitzt. Nach einer Stunde hat sich die theoretische Menge Wasser (0,85 mol) abgeschieden. Beim Abkühlen sammelt sich am Boden des Kolbens ein zahflüssiges Öl. Man dekantiert das Benzol und spült mit wenig Ether nach. Das zähe Produkt wird nach einigen Tagen fest. Um ein kristallines, sauberes Produkt zu erhalten, kristallisiert man aus wenig Ethanol, Dichlormethan oder Chloroform um. Das beim Umkristallisieren verwendete Lösungsmittel ist in genau einmolarem Verhältnis im erhaltenen Produkt enthalten.

Ausbeute : 19,4 g (65% d. Th.) aus Dichlormethan

Fp. : 128°C (Zersetzung)

¹H-NMR-Spektrum aus Dichlormethan:

δ (ppm)	= 7,60-8,10 (m, 15 H, aromatisch)
5,35	(s, CH_2Cl_2)
4,51	(d, 2 H, CH_2-P ; J = 14 Hz)
1,20-2,15	(m, 8 H)
0,90-1,18	(d, 3 H; J = 3 Hz)

CHN-Analyse:

Fp. : 98-100°C (aus Ethanol)

 $C_{28}H_{34}POBr$ MG: 497,2

ber.: C: 67,60 H: 6,84

gef.: C: 67,63 H: 6,82

1-Methyl-2 β -styrylcyclohexen 36 (E/Z-Mischung)

20,8 g (0,0388 mol) Wittig-Reagenz, aus Dichlormethan umkristallisiert, werden in ca. 250 ml trockenem Dimethylformamid gelöst. Unter N_2 -Begasung werden 4,3 g (0,04 mol) frisch destillierter Benzaldehyd zugegeben. Anschließend fügt man 4,5 g (0,04 mol) Kalium tert.butylat hinzu. Man läßt nun fünf Stunden lang bei Raumtemperatur rühren. Danach wird der Ansatz mit 700 ml Wasser versetzt und zweimal mit jeweils 100 ml Petrolether extrahiert. Die vereinigten Petroletherphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird mit 20 ml Natriumbisulfit-Lösung versetzt. Man schüttelt während 20 Minuten mehrmals, gibt dann 100 ml Wasser dazu und schüttelt einmal mit 100 ml Petrolether aus. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und der Petrolether im Vakuum abgezogen. Der rotbraune ölige Rückstand wird im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute : 4,5 g gelbes Öl (58% d. Th.)

 $Kp_{0,15}$: 105-120°C

IR-Spektrum:

3000-3100 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aromatisch)2800-3000 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aliphatisch)1630 cm^{-1} (C=C Valenzschwingung) ^1H -NMR-Spektrum: δ (ppm) = 6,20-7,70 (m, 7 H, aromatisch und olefinisch)

1,30-2,50 (m, 11 H, aliphatisch)

1,88 (s, 3 H, $-CH_3$)

CHN-Analyse:

$C_{15}H_{18}$	MG: 198,3		
ber.:	C: 90,90	H: 9,09	
gef.:	C: 90,81	H: 9,05	

Massenspektrum:

$C_{15}H_{18}$	MG: 198,3
$M^+ = 198$	

1-Methyl-2 β -phenylethylcyclohexen 16Herstellung nach Literatur ¹⁷⁾

In 35 ml Ethylacetat werden 40 mg Palladium/Kohle 5% gegeben. Es wird nun eine Stunde vorhydriert. Anschließend fügt man 1,0 g (0,005 mol) 36 hinzu. Die Wasserstoffaufnahme beginnt sofort mit einer Geschwindigkeit von ca. 8-10 ml/min. Nachdem ca. 115 ml (0,005 mol) H_2 aufgenommen wurden, fällt die Hydrierungsgeschwindigkeit auf ca. 0,5-1,0 ml/Min. Die Hydrierung wird nun abgebrochen. Man filtriert vom Katalysator ab und zieht das Ethylacetat im Vakuum ab. Rohausbeute: 900 mg farbloses Öl (90% d. Th.)

$Kp_{0,5}$: 93-97°C (Lit. ¹¹⁾; Kp_{13} = 146°C)

IR-Spektrum:

3000-3100 cm^{-1}	(C-H Valenzschwingung, aromatisch)
2800-3000 cm^{-1}	(C-H Valenzschwingung, aliphatisch)
700 u. 750 cm^{-1}	(monosubstituierter Aromat)

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,28	(s, 5 H, aromatisch)
1,30-2,86	(m, 15 H, aliphatisch)
darunter 1,52	(s, CH_3)
0,85	(d, sehr schwach; J = 6 Hz, durchhydrierte Substanz)

Massenspektrum:

$C_{15}H_{20}$	MG: 200,3
$M^+ = 200$	

CHN-Analyse:

$C_{15}H_{20}$	MG: 200,3		
ber.:	C: 90,00	H: 10,00	
gef.:	C: 89,66	H: 10,34	

Gaschromatographie:

nur ein Peak

Retentionszeit: 11,00 - 11,60 Min.

Ofentemperatur: 180°C

Allgemeine Vorschrift zur Cyclisierung von 16 zum Octahydrophenanthrenderivat 6

500 mg (2,5 mmol) des Olefins 16 werden mit 5,0 g des Cyclisierungsmittels erhitzt (genaue Bedingungen siehe Tabelle). Zur Aufarbeitung wird der Ansatz nach Abkühlen mit 10 ml Wasser versetzt und einmal mit 10 ml Petrolether extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit 10 ml $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Petrolether im Vakuum abgezogen. Das erhaltene Produkt wird mittels ^1H -NMR-Spektroskopie und Gaschromatographie untersucht.

Die Ofentemperatur beträgt 180°C.

	H_2SO_4 85% 100°C, 3 h	HBr/AcOH 130°C, 3 h	HBr/AcOH 80°C, 1 h	HBr/AcOH 80°C, 9 h
(1)	17,0	25,7	53,0	52,1
(2)	53,7:23,7	36,0:26,6	31,8:11,7	24,2:13,0

(1) Ausgangsprodukt in %

(2) cyclisiertes Produkt cis:trans in %

4-Phenyl-2-acetylbuttersäureethylester 43Herstellung nach Literatur¹⁹⁾

Ansatzgröße: 0,69 mol

Ausbeute : 90 g, entspricht 55% (Lit.: 69,5%)

 $Kp_{0,2}$: 100 - 125°C (Lit.: Kp_1 = 124 - 127°C)2-Methyl-2(4-phenylbutyryl-1-ethylcarboxylat)-1,3-dioxolan 44

30,0 g (0,128 mol) Ketoester 43 werden in 150 ml Chloroform gelbst. Anschließend fügt man 8,7 g (0,140 mol) Ethylenglykol hinzu. Nach Zugabe von 100 mg p-Toluolsulfonsäure wird mit aufgesetztem Wasserabscheider erhitzt. Nach fünf bis sechs Stunden ist die Wasserabscheidung beendet. Man zieht das Chloroform im Vakuum ab und destilliert den Rückstand im Hochvakuum. Nach einem ziemlich großen Vorlauf von $Kp_{0,3}$: 105-143°C erhält man eine Fraktion mit $Kp_{0,3}$: 144°C.

Ausbeute : 21,3 g (60% d. Th.)

IR-Spektrum:

3000-3100 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aromatisch)2800-3000 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aliphatisch) n_D^{20} = 1,4980¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,30 (s, 5 H, aromatisch)
 4,25 (q, 2 H, -CH₂-; J = 6 Hz)
 3,70-4,15 (m, 4 H, -CH₂-CH₂-)
 1,70-2,80 (m, 5 H)
 1,35 (s, 3 H, -CH₃)
 1,25 (t, 3 H, -CH₃; J = 6 Hz)

CHN-Analyse:

 $C_{16}H_{22}O_4$ MB: 278,3

ber.: C: 69,06 H: 7,91

gef.: C: 69,18 H: 7,81

2-Methyl-2-(4-phenylbutan-1-ol)-1,3-dioxolan 45

2,0 g (0,053 mol) Lithiumaluminiumhydrid werden in 200 ml trockenem Ether suspendiert. Unter Rühren, Eiskühlung und N_2 -Begasung tropft man langsam 20,0 g (0,0719 mol) Dioxolanester 44 zu. Anschließend wird 30 Minuten lang auf Rückflußtemperatur erhitzt, wobei die N_2 -Begasung unterbleibt. Nach Abkühlen wird vorsichtig mit Wasser hydrolysiert. Nun wird die Etherphase von der Wasserphase abgetrennt und letztere erneut mit 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der ölige Rückstand wird im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute : 13,8 g (81% d. Th.)

 $Kp_{0,5}$: 153°C n_D^{20} = 1,5202

IR-Spektrum:

3450 cm^{-1} (O-H Valenzschwingung, breite Bande)3000-3100 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aromatisch)2800-3000 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aliphatisch)700 u. 750 cm^{-1} (monosubstituierter Aromat) ^1H -NMR-Spektrum: δ (ppm) = 7,20 (s, 5 H, aromatisch)4,00 (s, 4 H, $-CH_2CH_2-$)

1,60-3,90 (m, 8 H)

1,38 (s, 3 H, $-CH_3$)1 H tauscht aus, danach erscheint die $-CH_2-O$ -Gruppe als Dublett bei 3,75

CHN-Analyse:

$C_{14}H_{20}O_3$	MG: 236,3		
ber.:	C: 71,18	H: 8,47	
gef.:	C: 71,32	H: 8,53	

2-Acetyl-4-phenylbutanol 46

Zu 8,6 g (0,036 mol) Dioxolanalkohol 45 werden 120 ml trockenes Aceton und 35 mg p-Toluolsulfonsäure gegeben. Man erhitzt 90 Minuten lang auf Rückflußtemperatur. Danach werden das überschüssige Aceton und Acetondioxolan im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in 200 ml Ether aufgenommen und zweimal mit $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Die Etherphase wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum abgeampft. Der leicht gelbe Rückstand wird im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute : 5,1 g farbloses Öl (71% d. Th.)

$Kp_{0,4}$: 141°C

IR-Spektrum:

3440 cm^{-1}	(O-H Valenzschwingung, breite Bande)
3000-3100 cm^{-1}	(C-H Valenzschwingung, aromatisch)
2800-3000 cm^{-1}	(C-H Valenzschwingung, aliphatisch)
1720 cm^{-1}	(C=O Valenzschwingung)
700 u. 750 cm^{-1}	(monosubstituierter Aromat)

$n_D^{20} = 1,5212$

 ^1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,22	(s, 5 H, aromatisch)
3,80	(t, 2 H, $-CH_2-O-$; $J = 5$ Hz)
2,30-2,90	(m, 4 H)
2,18	(s, 3 H, $-CH_3$)
1,50-2,18	(m, 2 H)
1 H tauscht aus, nach Austausch erscheint bei 3,80 ein Dublett	

CHN-Analyse:

$C_{12}H_{16}O_2$	MG:	192,2		
ber.:	C:	75,00	H:	8,33
gef.:	C:	74,95	H:	8,55

Diethylphosphonomethylacetat 52

Herstellung nach Literatur²²⁾

Ansatzgröße : 0,36 mol

Ausbeute : 60,4 g (80% d. Th.; Lit.: 86% d. Th.)

Kp₁₂ : 129-135°C (Lit.: Kp₁₂ = 127-134°C)

5,6-Dihydro-4-methyl-5 β -phenylethyl-2-pyron 49

2,2 g (0,0723 mol) NaH 80% werden in 250 ml trockenem Tetrahydrofuran suspendiert. Unter Rühren, Eiskühlung und N₂-Begasung werden langsam 15,2 g (0,0723 mol) des Wadsworth-Phosphonats 52 zugetropft. Man entfernt die Eiskühlung und läßt noch ca. 25 Minuten rühren. Nun hat das NaH vollständig reagiert und man gibt auf einmal 13,9 g (0,0723 mol) Hydroxyketon 46 dazu. Anschließend läßt man noch drei Stunden rühren, engt dann den Ansatz im Vakuum auf ca. 80 ml ein und versetzt dann mit 200 ml Ether. Die organische Phase wird einmal mit 500 ml Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und der Ether im Vakuum abgezogen.

Rohausbeute : 14,2 g gelbes Öl (91% d. Th.)

Kp_{0,4} : 175°C

Die Substanz zersetzt sich teilweise beim Destillieren.

Zur analytischen Charakterisierung werden 700 mg säulenchromatographisch gereinigt; als Laufmittel dient Ether.

IR-Spektrum:

3000-3100 cm^{-1}	(C-H Valenzschwingung, aromatisch)
2800-3000 cm^{-1}	(C-H Valenzschwingung, aliphatisch)
1720 cm^{-1}	(C=O Valenzschwingung)
700 u. 750 cm^{-1}	(monosubstituierter Aromat)

 ^1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,35	(s, 5 H, aromatisch)
5,85	(d, 1 H, olefinisch; $J = 2$ Hz)
4,40	(d, 2 H, $-\text{O}-\text{CH}_2-$; $J = 4$ Hz)
2,00	(d, 3 H, $-\text{CH}_3$; $J = 2$ Hz)
1,80-3,00	(m, 5 H)

Massenspektrum:

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2$	MG: 216,2
$M = 216$	

6-Phenyl-3-methyl-4-hydroxymethyl-2-hexencarbonsäure 53

1,1 g (5 mmol) des Lactons 49 werden mit 10 ml 2 N NaOH zwei Stunden lang auf 90°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird die trübe Lösung zweimal mit 30 ml Ether gewaschen. Die Etherphasen werden verworfen, die wäßrige Phase wird mit 2 N Salzsäure angesäuert und sofort danach zweimal mit 50 ml Ether extrahiert. Die Etherphasen werden umgehend über Na_2SO_4 getrocknet und danach der Ether im Vakuum entfernt.

Man erhält etwa 600 mg weißen Feststoff (Rohausbeute: 52%).

Das Produkt wird aus Ethylacetat umkristallisiert.

Fp. : 110°C

CHN-Analyse:

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$	MG: 234,1		
ber.:	C: 71,79	H: 7,69	
gef.:	C: 71,76	H: 7,68	

Massenspektrum:

$$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3 \quad \text{MG: } 234,1$$

$$M^+ = 234 \quad (\text{relative Intensität } 100\%)$$

$$216 \quad (-\text{H}_2\text{O}; \text{relative Intensität } 25\%)$$
3-Methyl-4 β -phenylethylpenten(2)-1,5-diol 54

1,4 g (0,0375 mol) Lithiumaluminiumhydrid werden in 150 ml trockenem Ether suspendiert. Unter Rühren, Eiskühlung und N_2 -Begasung werden langsam 11,0 g (0,05 mol) Lacton 49 zugetropft. Nach Beendigung des Zutropfens erhitzt man noch 30 Minuten auf Rückflußtemperatur. Nach Abkühlen wird das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid zunächst vorsichtig mit Wasser zersetzt. Sobald kein graues LiAlH_4 mehr zu sehen ist, gibt man einen großen Überschuß an Wasser dazu (etwa 300 ml). Es werden noch 50 ml Ether zugegeben und die Mischung geschüttelt. Sollten sich die beiden Phasen im Scheidetrichter nicht trennen lassen, so muß die Etherphase abdekantiert werden. Anschließend gibt man noch einmal 200 ml Ether zu der wäßrigen Phase und trennt wieder auf dieselbe Weise. Die vereinigten Etherphasen werden mit 200 ml Wasser gewaschen. Danach wird einmal mit NaCl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Ether im Vakuum abgezogen.

Rohausbeute : 10,0 g farbloses Öl (90% d. Th.)

Die Substanz ist rein genug zur Weiterverarbeitung.

IR-Spektrum:

3600 cm^{-1} (O-H Valenzschwingung)
 3000-3100 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aromatisch)
 2800-3000 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aliphatisch)
 1650 cm^{-1} (C=C Valenzschwingung)

 ^1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,28 (s, 5 H, aromatisch)
 5,85 (t, 1 H, olefinisch; $J = 7$ Hz)
 1,20-4,30 (m, 14 H)
 darunter 1,72 (d, 3 H, $-\text{CH}_3$; $J = 2$ Hz)

2 H tauschen aus

3-Methyl-4 β -phenylethylpenten(2)-1,5-bis-N-phenylcarbaminsäureester 55

0,7 g (3 mmol) des Diols 54 werden mit 0,8 g (6,5 mmol) Phenylisocyanat versetzt. Die Mischung bleibt 24 Stunden bei Raumtemperatur verschlossen stehen. Danach gibt man 50 ml Ligroin dazu und erwärmt 30 Minuten lang auf 80°C. Man filtriert heiß und läßt das Filtrat einen Tag im Kühlschrank stehen. Das Ligroin wird dann von dem ausgefallenen Kristallinat dekantiert und das Produkt aus Ethylacetat/Petrolether (70 : 30) umkristallisiert.

Man erhält 0,9 g farblose Nadeln (65% d. Th.)

Fp. : 87°C

CHN-Analyse:

$C_{28}H_{30}N_2O_4$	MG: 458,2		
ber.:	C: 73,36	H: 6,55	N: 6,11
gef.:	C: 73,12	H: 6,58	N: 6,12

3-Methyl-4 β -phenylethyl-1,5-dichlorbuten(2) 56

In 30 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff werden nacheinander 5,0 g (22,7 mmol) Diol 54 und 12,3 g (46,9 mmol) Triphenylphosphin gelöst. Anschließend wird drei Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei sich der Ansatz braun färbt. Das Lösungsmittel wird weitestgehend im Vakuum abgezogen und der Rückstand mehrmals mit Petrolether digeriert und filtriert. Die vereinigten Petroletherlösungen werden im Vakuum eingeengt.

Man erhält 4,0 g gelbes Öl (68% Rohausbeute).

Kp_{0,5} : 130-145°C

Das Dichlorid zersetzt sich beim Destillieren. Es wird deshalb als Rohprodukt weiterverarbeitet.

Zur analytischen Erfassung wird es über eine Säule gereinigt (500 mg). Als Lösungsmittel dient Petrol-ether.

IR-Spektrum:

3000-3100 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aromatisch)
 2800-3000 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aliphatisch)
 1650 cm^{-1} (C=C Valenzschwingung)
 700 u. 750 cm^{-1} (monosubstituierter Aromat)

^1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,28 (s, 5 H, aromatisch)
 5,72 (t, 1 H, olefinisch)
 0,80-4,20 (m)
 darunter 1,72 (s, $-\text{CH}_3$)

Massenspektrum:

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{Cl}_2$ MG: 257,2
 Es konnte kein Molekülpeak erhalten werden.

4-Methyl-5 β -phenylethyl-N-benzyl-1,2,5,6-tetrahydro-
pyridin 57

2,0 g (7,7 mmol) des rohen Dichlorids 56 werden in 50 ml Toluol gelöst. Nach Zugabe von 2,5 g (23 mmol) Benzylamin erhitzt man sechs Stunden unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird zweimal mit 50 ml 2 N Salzsäure ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird einmal mit 100 ml Ether gewaschen. Danach wird mit 2 N Natronlauge alkalisiert und zweimal mit jeweils 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Es verbleiben 1,7 g gelbes Öl. 700 mg davon werden über das Chromatotron gereinigt. Man erhält etwa 150 mg reine Substanz.

Reinigung von 57 mittels Chromatotron:

Plattenstärke : 2 mm
 Eingesetzte Menge : 700 mg

Laufmittel : Dichlormethan 500 ml
 Methanol 5 ml
 Fraktionen : Vorlauf von etwa 170 ml,
 danach sauberes Produkt in
 etwa 60 ml,
 danach Mischfraktion mit
 Benzylamin

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,10–7,60 (m, 10 H, aromatisch)
 3,35–3,87 (AB-System, 2 H, Ph-CH₂-N;
 J_{AB} = 13 Hz, δ_A = 3,74,
 δ_B = 3,45)
 5,54 (s, breit, 1 H, olefinisch)
 1,50–3,20 (m, 12 H)
 darunter 1,72 (d, 3 H, -CH₃; J = 2 Hz)

Massenspektrum:

C₂₁H₂₅N MG: 291,4
 M⁺ = 291 (relative Intensität 50%)
 276 (- CH₃, relative Intensität 40%)
 200 (- CH₂-Ph, relative Intensität 54%)
 91 (relative Intensität 100%)

CHN-Analyse:

C₂₂H₂₈NI MG: 433,3
 Methiodid, hergestellt nach unten angegebener
 Vorschrift
 Fp. : 197°C (aus Aceton)
 ber.: C: 60,96 H: 6,46 N: 3,23
 gef.: C: 60,94 H: 6,50 N: 3,02

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von Methiodiden

100 - 200 mg der Base werden in 5 ml Aceton gelöst. Man gibt 1 ml Methyliodid dazu und läßt den Ansatz drei Stunden bei Raumtemperatur stehen. Danach stellt man das Gefäß 24 Stunden in den Kühlschrank. Das ausgefallene Methiodid wird nochmal aus Aceton, wenn nötig unter Zusatz von Ether, umkristallisiert. Es kann auch aus Ethanol unter Zusatz von Ether umkristallisiert werden.

4-Methyl-5 β -phenylethyl-N-methyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin 17

In eine Glasbombe werden nacheinander 15,0 g (0,058 mol) des rohen Dichlorids 56, 0,5 g Kaliumiodid und 65 ml ethanolische Methylamin-Lösung 40% gegeben. Nach Verschließen wird im Ölbad auf 60°C erwärmt und zwanzig Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ethanol im Vakuum auf etwa die Hälfte seines Volumens eingeeengt. Man säuert mit 2 N Salzsäure an und wäscht die saure Lösung zweimal mit jeweils 100 ml Ether. Die wäßrige Phase wird nun alkalisiert und zweimal mit jeweils 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Chloroform im Vakuum abgezogen.

Man erhält 5,0 g gelbes Öl (40% Rohausbeute).

IR-Spektrum:

3000-3100 cm ⁻¹	(C-H Valenzschwingung, aromatisch)
2800-3000 cm ⁻¹	(C-H Valenzschwingung, aliphatisch)
2700-2800 cm ⁻¹	(Bohlmann-Schwingungen)
700 u. 750 cm ⁻¹	(monosubstituierter Aromat)

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,28	(s, 5 H, aromatisch)
5,45	(s, breit, 1 H, olefinisch)
2,35	(s, 3 H, -CH ₃ ; J = 2 Hz)
1,70-2,90	(m, 16 H)

Massenspektum:

$C_{15}H_{21}N$ MG: 215,3
 $M^+ = 215$ (relative Intensität 31%)
 200 (- CH_3 , relative Intensität 31%)
 111 (- $CH=CH-Ph$, relative Intensität 100 %)

CHN-Analyse:

$C_{16}H_{24}NI$ MG: 357,2
 Methiodid, Herstellung nach allgemeiner Vorschrift
 Seite 148
 Fp. : 150°C (aus Ethanol)
 ber.: C: 53,78 H: 6,72 N: 3,92
 gef.: C: 53,65 H: 6,78 N: 3,57

Cyclisierung des Tetrahydropyridins 17 zu cis- und trans-Octahydrobenzo(f)isochinolinen 4 und 58

Allgemeine Vorschrift zur Cyclisierung mit Protonensäuren

1,0 g des Tetrahydropyridins 17 (4 mmol) wird mit der zehnfachen Gewichtsmenge der Säure (siehe Tabelle 2) versetzt und unter den in der Tabelle angegebenen Bedingungen erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit etwas Wasser verdünnt und anschließend mit 2 N Natronlauge alkalisiert. Die alkalische Phase wird zweimal mit Chloroform extrahiert, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Cyclisierung in Kohlenstoffdisulfid mit AlBr_3

0,5 g Tetrahydropyridin 17 werden in 20 ml Kohlenstoffdisulfid gelöst. Man leitet Chlorwasserstoff ein, bis kein Halogenid mehr ausfällt. Nach Zugabe von 1,5 g AlBr_3 wird die entstandene Suspension bei Raumtemperatur drei Stunden gerührt. Das Kohlenstoffdisulfid wird nun dekantiert. Man gibt zum Rückstand 30 ml Wasser und alkalisiert mit 2 N Natronlauge. Die wäßrige Phase wird zweimal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen.

Man erhält 0,3 g braunes Öl.

^1H -NMR-Spektrum:

Das ^1H -NMR-Spektrum des cis-konfigurierten Produkts ist identisch mit dem der bekannten Substanz

δ (ppm) = 7,05-7,45	(m, 4 H, aromatisch)
2,20	(s, 3 H, N-CH_3 (Lit. ²⁾ : 2,20))
1,27	(s, 3 H, $-\text{CH}_3$ (Lit. ²⁾ : 1,27))
0,90-3,10	(m, 17 H)

Gaschromatographie:

Retentionszeiten: cis-konfiguriert : 44,98 min

trans-konfiguriert: 54,71 min

Die Ofentemperatur betrug 155°C.

^1H -NMR-Spektren der cis/trans-Mischungen:

Verhältnis aromatischer H: aliphatischer H = 0,226
theoretischer Wert = 0,235

δ (ppm) = 7,00-7,59	(m, 4 H, aromatisch)
2,33	(s, N-CH_3 , trans) Lit. ⁶⁾ : 2,33
2,20	(s, N-CH_3 , cis) Lit. ²⁾ : 2,20
1,27	(s, $-\text{CH}_3$, cis) Lit. ²⁾ : 1,27
1,10	(s, $-\text{CH}_3$, trans) Lit. ⁶⁾ : 1,10

Tabelle der Cyclisierungen 2

Reaktionsbedingungen			Konfiguration des Produkts
H ₃ PO ₄ 85%	150°C	3 h	cis
HBr 48%	140°C	18 h	cis
AlBr ₃ ; CS ₂	20°C	3 h	cis
H ₃ PO ₄ /BF ₃	100°C	5 h	cis/trans (80% : 12%)
H ₃ PO ₄ /BF ₃	60°C	23 h	cis/trans (88% : 9%)
H ₃ PO ₄ /BF ₃	120°C	3 h	cis/trans (90% : 8%)
BF ₃ etherat	70°C	7 h	Ausgangsprodukt

5-Cyano-2,6-dihydroxy-3,4-dihydroxy-3,4-dimethylpyridin
60Herstellung nach Literatur²⁷⁾

Ansatzgröße : 0,4 mol

Ausbeute : 62% (Lit.²⁷⁾ : 69%)5-Cyano-2,6-dichlor-3,4-dimethylpyridin 61Herstellung nach Literatur²⁷⁾

Ansatzgröße : 0,2 mol

Ausbeute : 82% (Lit.²⁷⁾ : 85%)5-Cyano-3,4-dimethylpyridin 62Herstellung nach Literatur²⁷⁾

Ansatzgröße : 0,15 mol

Ausbeute : 65% nach Destillation

Kp₁₂ : 120-130°C

IR-Spektrum:

2900-3000 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aliphatisch)
 2220 cm^{-1} (C $\equiv$ N Valenzschwingung)

 ^1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,70 (s, 1 H, Position 6)
 8,58 (s, 1 H, Position 2)
 2,53 (s, 3 H, -CH₃, Position 4)
 2,37 (s, 3 H, -CH₃, Position 3)

Massenspektrum:

$\text{C}_8\text{H}_8\text{N}$ MG: 132,1
 $M^+ = 132$

4,5-Dimethylpyridin-3-carbaldehyd 65Herstellung analog Literatur²⁾

10,0 g Pyridinnitril 62 werden in 150 ml Ameisensäure gelöst. Nach Zugabe von 25 g Raney-Nickel (Typ B 113W) bringt man den Kolben in ein auf 80°C vorgeheiztes Ölbad und rührt vierzig Minuten. Danach wird vom Raney-Nickel abzentrifugiert. Man dekantiert die überstehende Lösung und entfernt die Ameisensäure im Vakuum soweit als möglich. Man versetzt den Rückstand mit 250 ml Wasser und alkalisiert portionsweise mit festem Natriumcarbonat. Danach wird dreimal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum bei 40°C abgezogen. Man erhält ein gelbes bis rotes Öl. Dieses wird sofort unter N_2 -Begasung im Vakuum destilliert.

Kp₁₅ : 100-115°C

Ausbeute : 3,7 g (36% d. Th.)

Der Aldehyd muß aufgrund seiner Oxidationsempfindlichkeit sofort weiterverarbeitet werden.

IR-Spektrum:

2800-3000 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aliphatisch)
 1700 cm^{-1} (C=O Valenzschwingung des Aldehyds)

 ^1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 10,45 (s, 1 H, Aldehyd)
 8,87 (s, 1 H, Position 2)
 8,65 (s, 1 H, Position 6)
 2,65 (s, 3 H, CH_3 , Position 6)
 2,42 (s, 3 H, CH_3 , Position 5)

CHN-Analyse:

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ MG: 150,1

Oxim, dargestellt nach unten angegebener Vorschrift

Fp. : 207°C (aus Ethanol)

ber. : C: 64,00 H: 6,66 N: 18,66

gef. : C: 64,31 H: 6,73 N: 18,88

Massenspektrum:

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ MG: 150,1

Oxim

$\text{M}^+ = 150$

Herstellung von 4,5-Dimethylpyridin-3-aldoxim

1,0 g (14 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid wird in 5 ml Wasser gelöst. Dazu gibt man 8 ml 2 N Natronlauge (16 mmol) und 5 ml Ethanol. In diese Lösung gibt man 1,0 g des frisch destillierten Aldehyds 65 (7 mmol). Nach wenigen Sekunden entsteht ein kristalliner Niederschlag. Dieser wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute : 0,7 g farblose Nadeln (66% d. Th.)

3-Styryl-4,5-dimethylpyridin 66

In einen 500 ml-Dreihalskolben werden 18,0 g Benzyltriphenylphosphoniumchlorid (46,3 mmol) in 200 ml tert. Butanol gelöst. Der Kolben wird in ein auf 60°C vorge-

heiztes Ölbad überführt und man gibt unter Rühren und N_2 -Begasung 5,6 g (49,6 mmol) Kaliumtert.butylat hinzu. Man läßt nun drei Minuten rühren. Anschließend werden 6,7 g (49,6 mmol) frisch destillierter Aldehyd 65 zugegeben. Nach der Zugabe läßt man noch zweieinhalb Stunden bei 60°C rühren. Nach Ablauf der Zeit überführt man den Ansatz in einen Rundkolben und zieht das Lösungsmittel im Vakuum soweit als möglich ab. Der Rückstand wird mit 200 ml Wasser versetzt und mit 200 ml Ether extrahiert. Die Etherphase wird abgetrennt und der Ether ohne vorherige Trocknung im Vakuum abgezogen. Den Rückstand versetzt man mit 100 ml 2 N Salzsäure und wäscht die wäßrige Phase zweimal mit 50 ml Ether. Nun wird die wäßrige Phase mit 2 N Natronlauge alkalisiert. Die vereinigten Chloroformphasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird am Hochvakuum destilliert.

$Kp_{0,15}$: 125-160°C

Ausbeute : 4,1 g (39% d. Th.)

Das Produkt wurde nicht auf das Vorliegen einer E/Z-Mischung untersucht.

IR-Spektrum:

3000-3100 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aromatisch)

2800-3000 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aliphatisch)

^1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,10-8,80 (m, 2 H, -Pyridin)

6,60-7,80 (m, 7 H, aromatisch und olefinisch)

2,18-2,35 (m, 6 H, zwei $-CH_3$)

Massenspektrum:

$C_{15}H_{15}N$ MG: 209,2

M^+ = 209 (relative Intensität 88%)

208 (relative Intensität 100%)

194 ($-CH_3$, relative Intensität 82%)

179 (zwei $-CH_3$, relative Intensität 35%)

CHN-Analyse:

 $C_{16}H_{18}NI$ MG: 351,1

Methiodid, hergestellt nach allgemeiner Vorschrift Seite 148

Fp. : 211°C (aus Ethanol)

ber. : C: 54,70 H: 5,12 N: 3,98

gef. : C: 54,62 H: 5,18 N: 3,96

3-Phenylethyl-4,5-dimethylpyridin 64

7,0 g (0,033 mol) destilliertes Wittig-Produkt 66 werden in 80 ml Eisessig gelöst. Nach Zugabe von 1,3 g Palladium/Kohle 10% wird bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Eine Überhydrierung ist unter diesen Bedingungen nicht möglich. Nach etwa dreieinhalb Stunden ist die Wasserstoffaufnahme beendet (ca. 750 ml). Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der ölige Rückstand wird mit 2 N Natonlauge alkalisiert und anschließend zweimal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Man trocknet die Chloroformphase über Na_2SO_4 und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert.

Kp_{0,15} : 128-133°C

Ausbeute : 6,2 g farbloses Öl (87% d. Th.)

IR-Spektrum:

3000-3100 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aromatisch)
 2800-3000 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aliphatisch)
 700 u. 750 cm^{-1} (monosubstituierter Aromat)

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,20 (s, 2 H, -Pyridin)
 7,22 (s, 5 H, aromatisch)
 2,90 (s, 5 H, -CH₂-CH₂-)
 2,25 (s, 3 H, -CH₃)
 2,18 (s, 3 H, -CH₃)

Massenspektrum:

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}$ MG: 211,2
 $\downarrow$
 $\text{M}^+ = 211$

CHN-Analyse:

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NI}$ MG: 353,2

Methiodid, hergestellt nach unten angegebener
 Vorschrift

Fp. : 155°C (aus Ethanol)

ber. : C: 54,39 H: 5,66 N: 3,96

gef. : C: 54,29 H: 5,80 N: 3,89

N-Methyl-3-phenylethyl-4,5-dimethylpyridiniumiodid 59

6,0 g (28,4 mmol) Pyridinderivat 64 werden in 15 ml
 Aceton gelöst. Man gibt 5,5 g (40 mmol) Methyliodid
 hinzu und läßt den Kolben zwei Stunden lang bei
 Raumtemperatur stehen. Es bginnen nun gelbe Kristalle
 auszufallen. Zur Vervollständigung der Kristallisation
 stellt man den Kolben 24 Stunden ins Eisfach (-18°C).
 Der Niederschlag wird abfiltriert und an der Luft
 getrocknet.

Ausbeute : 7,5 g gelbe Kristalle (75% d. Th.)

CHN-Analyse: siehe oben

Reduktion des Methiodids 59 mit Natriumborhydrid zu
einem Gemisch der Racemate von 1,2,5,6-Tetrahydro- und
1,2,3,6-Tetrahydro-3-phenylethyl-1,4,5-trimethylpyridin
18 und 19

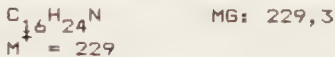
7,5 g (21,2 mmol) Methiodid 59 werden in einer
 Mischung von 130 ml Ethanol und 130 ml 2 N Natronlauge
 gelöst. Unter Eiskühlung und Rühren wird während fünf
 Minuten eine Lösung von 2,0 g (52,6 mmol) Natriumbor-
 hydrid in 25 ml 1 N Natronlauge zugetropft. Nach 90
 Minuten wird die Eiskühlung entfernt und man läßt noch
 14 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend wird
 vorsichtig mit 2 N Salzsäure angesäuert. Von der sauren
 Lösung werden etwa 200 ml im Vakuum abgezogen. Der Rest

wird mit 2 N Natronlauge alkalisiert und dreimal mit jeweils 50 ml Chloroform extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 und Abziehen des Chloroforms im Vakuum verbleiben 4,8 g gelbes, leicht trübes Öl (100% Rohausbeute).

$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum:

δ (ppm) = 7,22	(s, 5 H, aromatisch)
2,28	(s, N-CH_3)
1,60	(s, $-\text{CH}_3$)
1,02	(d, $-\text{CH}_3$; $J = 7 \text{ Hz}$)
0,90-3,00	(m, 19 H, aliphatisch)

Massenspektrum:



Gaschromatographie:

Das Produkt liefert zwei Peaks

Peak 1: Retentionszeit 25,5 min. 53,3% Anteil

Peak 2: Retentionszeit 30,3 min. 46,6% Anteil

Ofentemperatur: 170°C

Trennung der beiden Doppelbindungsisomeren 18 und 19 über das Chromatotron:

Laufmittel	:	Dichlormethan	1000 ml
		Methanol	25 ml
		Ammoniak 25%	1 ml

Plattenstärke : 4 mm

Eingesetzte Menge : 1,5 g

Fraktionen :

Vorlauf : etwa 150 ml

Fraktion 2: etwa 50 ml, enthält 300 mg von 19

Fraktion 3: etwa 150 ml, Mischfraktion

Fraktion 4: etwa 120 ml, enthält 150 mg von 18, verunreinigt mit 19

1,2,3,6-Tetrahydro-3-phenylethyl-1,4,5-trimethylpyridin
19

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,22	(s, 5 H, aromatisch)
1,50-2,90	(m, 19 H, aliphatisch)
darunter 2,30	(s, 3 H, N-CH ₃)
1,60	(s, breit, 6 H, zweimal -CH ₃)

Gaschromatographie:

Peak 1: Retentionszeit 24,8 min. 3,7% Anteil 18

Peak 2: Retentionszeit 31,9 min. 96,0% Anteil 19

Die Ofentemperatur betrug 170°C.

CHN-Analyse:

C₁₇H₂₇Ni MG: 371,2

Methiodid, hergestellt nach allgemeiner Vorschrift, Seite 151

Fp. : 140°C (aus Ethanol)

ber. : C: 54,98 H: 7,00 N: 3,77

gef. : C: 54,91 H: 6,69 N: 3,77

1,2,5,6-Tetrahydro-3-phenylethyl-1,4,5-trimethylpyridin
18

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,22	(s, 5 H, aromatisch)
0,80-2,90	(m, 19 H, aliphatisch)
darunter 2,30	(s, 3 H, N-CH ₃)
1,02	(d, 3 H, -CH ₃ ; J = 7 Hz)

Gaschromatographie:

18 enthält noch 30% von 19

CHN-Analyse:

C₁₇H₂₇Ni MG: 371,2

Methiodid, hergestellt nach allgemeiner Vorschrift, Seite 148

Fp. : 181°C (aus Ethanol)

ber. : C: 54,98 H: 7,00 N: 3,77

gef. : C: 54,92 H: 6,97 N: 3,76

Cyclisierung zu zwei isomeren 1,3,10b-Trimethyl-
1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrobenzo(f)isochinolin

Arbeitsvorschrift siehe "Allgemeine Vorschrift zur Cyclisierung mit Protonensäuren", Seite 149

Reaktionstemperatur: 140°C

Reaktionszeit : 10 h

Die Cyclisierung der isolierten Vorstufe 19 liefert das gleiche Ergebnis wie das Einsetzen des Isomergemisches 18 und 19

Ansatzgröße : 300-1000 mg Tetrahydropyridin

DC der Cyclisierung, Seite 73

Hauptprodukt (1): Rf-Wert : 0,3

Nebenprodukt (3): Rf-Wert : 0,9

Trennung des Produktgemisches

Das auf DC niedrig laufende Hauptprodukt (1) wird säulenchromatographisch von dem hochlaufenden Nebenprodukt (3) abgetrennt.

Eingesetzte Menge : 1,1 g Cyclisierungsrohprodukt

Laufmittel : Chloroform 1000 ml

Methanol 25 ml

Ammoniak 25% 1 ml

Fraktion I etwa 50 ml

Nebenprodukt (3) : 100 mg braunes Öl

IR-Spektrum:

3000-3100 cm⁻¹ (C-H Valenzschwingung, aromatisch)

2800-3000 cm⁻¹ (C-H Valenzschwingung, aliphatisch)

1670 cm⁻¹

700 u. 750 cm⁻¹ (monosubstituierter Aromat)

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,28 (s, aromatisch)
0,70-5,00 (m)

Massenspektrum:

$M^+ = 229$

Fraktion II etwa 70 ml

Hauptprodukt (1): 350 mg gelbes öl

IR-Spektrum:

3000-3100 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aromatisch)
2800-3000 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aliphatisch)
2700-2800 cm^{-1} (Bohlmann-Schwingungen)

¹H-NMR-Spektrum:

Verhältnis aromatischer H: aliphatischer H = 0,216
theoretischer Wert = 0,210

δ (ppm) = 7,00-7,65 (m, 4 H, aromatisch)
0,80-3,10 (m, 19 H, aliphatisch)

darunter 2,30 (s, N-CH₃)
2,22 (s, N-CH₃)
1,46 (s, -CH₃)
1,28 (s, -CH₃)
1,05 (d, einmal -CH₃; J = 6 Hz)
0,95 (d, einmal -CH₃; J = 6 Hz)

Gaschromatographie:

Peak 1 : Retentionszeit 29,08 min. 64,3% Anteil
Peak 2 : Retentionszeit 33,35 min. 35,4% Anteil
Die Ofentemperatur betrug 170°C.

Die geringe Ausbeute ist auf eine große Mischfraktion zurückzuführen.

Massenspektrum:

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}$ MG: 229,2
 $M^+ = 229$

¹³C-NMR-Spektrum:

Signal- Nummer	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Zuordnung
1	144,52	s	10a
2	143,59	s	10a
3	136,30	s	6a
4	135,79	s	6a
5	129,34	d	7
6	128,76	d	7
7	127,28	d	
8	126,61	d	
9	125,89	d	
10	125,22	d	
11	124,98	d	10, 10
12	60,21	t	4
13	59,34	t	4
14	58,07	t	
15	47,04	q	N-CH ₃
16	46,65	q	N-CH ₃
17	41,95	d	4a
18	41,37	d	1
19	39,08	d	4a
20	37,92	s	10b
21	37,65	s	10b
22	35,80	d	1
23	30,08	t	
24	29,53	q	CH ₃ angular
25	28,32		
26	27,08	t	5
27	23,72	t	
28	23,39		
29	19,09	q	
30	14,54	q	

Trennung der beiden Cyclisierungsprodukte durch fraktionierte Kristallisation

1,0 g des Cyclisierungsrohproduktes wird in 50 ml Ether gelöst. Man leitet HCl-Gas im Überschuß ein und zieht den Ether im Vakuum ab. Der Rückstand wird in wenig Ether gelöst und zur Kristallisation ins Eisfach gestellt (-18°C). Mit dem ausgefallenen Kristallisat wird noch viermal auf dieselbe Weise verfahren. Danach löst man das Hydrochlorid in Wasser, alkalisiert mit 2 N Natronlauge und extrahiert die wäßrige Phase zweimal mit 20 ml Chloroform. Das Chloroform wird über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum entfernt. Man erhält ca. 200 mg farbloses Öl.

^1H -NMR-Spektrum:

Verhältnis aromatischer H: aliphatischer H = 0,212
theoretischer Wert = 0,210

δ (ppm) = 7,00–7,50 (m, 4 H, aromatisch)

0,80–3,05 (m, 19 H, aliphatisch)

darunter 2,30 (s, 3 H, N-CH_3)

1,46 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$)

0,95 (d, 3 H, einmal- CH_3 ; $J = 7 \text{ Hz}$)

Gaschromatographie:

Peak 1 : Retentionszeit 29,10 min. 94,3% Anteil

Peak 2 : Retentionszeit 31,70 min. 4,9% Anteil

Die Ofentemperatur betrug 170°C .

Massenspektrum:

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}$ MB: 229,2
 $M^+ = 229$

¹³C-NMR-Spektrum:

Signal- Nummer	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Zuordnung
1	144,58	s	10a
2	136,28	s	6a
3	128,73	d	
4	126,58	d	
5	125,85	d	
6	124,95	d	
7 + 8	59,34	t	2,4
9	47,04	q	N-CH ₃
10	42,04	d	1 oder 4a
11	41,44	d	1 oder 4a
12	37,68	s	10b
13	30,14	t	
14	29,53	q	CH ₃ angular
15	27,17	t	
16	19,11	q	1 - CH ₃

CHN-Analyse:

C₁₆H₂₄NCl MG: 265,6

Hydrochlorid

Fp: : 303°C (Zersetzung)

ber. : C: 72,45 H: 9,05 N: 5,28

gef. : C: 72,32 H: 9,12 N: 5,31

N-Phenylacetyl- β -phenylpropylamin 76 aus 2-Phenylpropylamin 88 und Phenylessigsäurechlorid

In einem 1000 ml-Rundkolben werden 300 ml THF und 93 ml 2 N Natronlauge (186 mmol) vorgelegt. Man fügt 25 g des Amins 88 (185 mmol) dazu und tropft unter Eiskühlung und heftigem Rühren 28,5 g (185 mmol) Phenylessigsäurechlorid zu. Die Eintropfdauer beträgt fünf bis zehn Minuten. Anschließend läßt man noch 15 Minuten rühren. Man überführt den Ansatz in einen Scheidetrichter, versetzt mit 200 ml Ether, schüttelt und trennt die wäßrige Phase ab. Die organische Phase wird nun mit 100 ml 2 N Salzsäure gewaschen. Nach Abtrennen der Salzsäure trocknet man die organische Phase über Na_2SO_4 und zieht die Lösungsmittel im Vakuum ab.

Rohausbeute : 43 g weißer Feststoff (92% d. Th.)

Das Amid ist rein genug zur Weiterverarbeitung.

Fp. : 82°C (aus Benzol) Lit.³²⁾: 85°C

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) =	6,90-7,50	(m, 10 H, aromatisch)
	5,38	(s, breit, -NH-)
	2,65-3,85	(m, 5 H)
darunter	3,50	(s, 2 H, -CH ₂ -CO)
	1,22	(d, 3 H, -CH ₃ ; J = 7 Hz)

Massenspektrum:

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$ MG: 253,3
 $M^+ = 253$

1-Benzyl-4-methyl-3,4-dihydroisochinolin 77Herstellung analog Literatur^{35b)}

20,0 g (79 mmol) des Amids 76 werden in 200 ml Toluol unter leichtem Erwärmen gelöst. Zu dieser Lösung werden dann 20 ml Phosphoroxidchlorid und 4,4 g Phosphorpentoxid gegeben. Unter Rühren wird auf 130°C erwärmt und eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Man läßt den Ansatz abkühlen und verwirft das überstehende Toluol. Der Bodensatz wird vorsichtig mit 400 ml Wasser hydrolysiert. Sobald sich der Bodensatz vollständig gelöst hat, wird die wäßrige Phase zweimal mit jeweils 100 ml Toluol und einmal mit 100 ml Ether gewaschen. Danach wird mit 2 N Natronlauge alkalisiert und dreimal mit 100 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der flüssige Rückstand wird im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute : 11,5 g gelbes Öl (62% d. Th.)

$\text{Kp}_{0,3}$: 146-149°C (Lit.³²⁾ : Kp_2 : 186-188°C)

IR-Spektrum:

3000-2800 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aliphatisch)
 3000-3100 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aromatisch)
 1630 cm^{-1} (C=N Valenzschwingung)

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,10-7,70 (m, 9 H, aromatisch)
 4,15 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{Ar}$)
 3,75 (t, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{N}$; $J = 7$ Hz)
 2,50-3,20 (m, 1 H)
 1,25 (d, 3 H, $-\text{CH}_3$; $J = 7$ Hz)

Massenspektrum:

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}$ MG: 235,3
 $M^+ = 235$

1-Benzyl-4-methylisochinolin 73

10 g Dihydroisochinolin 77 werden in einem 1000 ml-Drehalskolben mit 2 g Katalysator Palladium/Kohle 10% gut vermischt. Man leitet einen schwachen Stickstoffstrom ein und erhitzt mit aufgesetztem Rückflußkühler dreieinhalb Stunden auf 240°C. Nach dem Abkühlen versetzt man den Ansatz mit 50 ml Chloroform und filtriert vom Katalysator ab. Das im Filtrat enthaltene Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird im Hochvakuum destilliert.

Ausbeute : 7,5 g zähes gelbes Öl (75% d. Th.)

Kp_{0,17} : 155°C (Lit.³²⁾: Kp₂: 202-204°C)

IR-Spektrum:

3100-3000 cm⁻¹ (C-H Valenzschwingung, aromatisch)
3000-2900 cm⁻¹ (C-H Valenzschwingung, aliphatisch)

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,42 (s, 1 H, aromatisch)
8,30-7,10 (m, 9 H, aromatisch)
4,68 (s, 2 H, -CH₂-)
2,55 (s, 3 H, -CH₃)

Massenspektrum:

$C_{17}H_{15}N$ MG: 233,3
M⁺ = 233 (relative Intensität 33%)
M⁺ - 91 = 142 (relative Intensität 50%)
84 (relative Intensität 100%)

Dünnschichtchromatographie:

Rf-Wert = 0,8

Fließmittel: Ethylacetat

1-Benzyl-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolin ¹⁴

5,8 g (24 mmol) Isochinolin 73 werden in 60 ml Eisessig gelöst. Nach Zugabe von 1,0 g Katalysator Palladium/Kohle 10% hydriert man bei 60°C und Normaldruck. Der Vorlauf der Hydrierung wird dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 18 bis 24 Stunden ist die Hydrierung beendet. Anschließend filtriert man vom Katalysator ab und zieht den im Filtrat enthaltenen Eisessig im Vakuum ab. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit 2 N Natronlauge alkalisiert. Man extrahiert zweimal mit jeweils 30 ml Chloroform und trocknet die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 . Nach Entfernen des Chloroforms im Vakuum verbleiben 5,8 g gelbliches Öl.

Dünnschichtchromatographie:

Rf-Wert = 0,4 (Rf-Wert des Isochinolins 73 = 0,7)

Fließmittel: Ethylacetat

IR-Spektrum:

3100–3000 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aliphatisch)

3000–2800 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aromatisch)

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,20 (s, 1 H, aromatisch)

7,22 (s, 5 H, aromatisch)

4,15 (s, 2 H, $-\text{CH}_2-$)

2,30–2,80 (m, 4 H)

2,15 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$)

1,40–2,00 (m, 4 H)

Massenspektrum:

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}$ MG: 237,3

M^+ = 237 (relative Intensität 83%)

$\text{M}^+ - 91 = 146$ (relative Intensität 58%)

83 (relative Intensität 100%)

CHN-Analyse:

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NCl}$ MG: 273,7

Hydrochlorid, farblose nadelförmige Kristalle

Fp. : 268°C (aus Ethanol)
 ber. : C: 74,72 H: 7,32 N: 5,12
 gef. : C: 74,73 H: 7,38 N: 5,02

N-Allylformamid

70,0 g (1,228 mol) Allylamin werden mit 100 g Ameisensäureethylester eine Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird überschüssiger Ameisensäureethylester im Vakuum abgezogen und der Rückstand einer Destillation unterworfen.

Ausbeute : 66 g (63% d. Th.)

Kp₁₅ : 105°C (Lit.⁴⁷) ; Kp₁₃: 102-104°C

Massenspektrum:

C_4H_7NO MG: 85,0
 $M^+ = 85$

2-Phenylpropyl-1-formamid 82

In einem 2000 ml-Rundkolben werden 54 g (0,635 mol) Allylformamid in 600 ml Benzol suspendiert. Unter Rühren und Eiskühlung gibt man dann 128 g $AlCl_3$ hinzu. Die Mischung erwärmt sich und wird dunkel. Anschließend läßt man bei Raumtemperatur zehn Stunden rühren. Danach wird der Ansatz vorsichtig unter Eiskühlung mit Wasser hydrolysiert. Nach vollständiger Hydrolyse wäscht man die Benzolphase einmal mit 300 ml Wasser und einmal mit 200 ml $NaHCO_3$ -Lösung. Im Anschluß daran wird die Benzolphase über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Man destilliert den Rückstand im Hochvakuum.

Man erhält 73,3 g leicht gelbes Öl (71,5% d. Th.).

Kp_{0,2} : 125-130°C

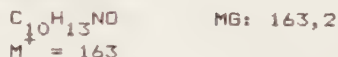
IR-Spektrum:

3300 cm^{-1}	(N-H Valenzschwingung, Amid)
3000-3100 cm^{-1}	(C-H Valenzschwingung, aromatisch)
2800-3000 cm^{-1}	(C-H Valenzschwingung, aliphatisch)
1650-1700 cm^{-1}	(Amidschwingung I)
1520-1550 cm^{-1}	(Amidschwingung II)

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 8,10	(s, 1 H, -CHO)
7,32	(s, 5 H, aromatisch)
6,00	(s, breit, 1 H, N-H)
2,60-4,00	(m, 3 H)
1,30	(d, 3 H, -CH ₃ ; J = 6 Hz)

Massenspektrum:

4-Methyl-3,4-dihydroisochinolin 83Herstellung nach Literatur³⁶⁾

Ansatzgröße : 40,3 g 2-Phenylpropyl-N-formamid

Ausbeute : 22,2 g farbloses Öl (62% d.Th.)
 Lit.: 86% d. Th.)

Kp₁₂ : 110-118°C (Lit.: Kp₁₂: 111-116°C)4-Methylisochinolin 81Herstellung nach Literatur³⁶⁾

Ausbeute : 78% d.Th. (Lit.: 92% d. Th.)

Kp₁₃ : 133-138°C (Lit.: Kp₁₃: 126-132)

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 9,20	(s, 1 H, Position 1)
8,45	(s, 1 H, Position 3)
7,30-8,10	(m, 4 H, aromatisch)
2,58	(s, 3 H, -CH ₃).

1-Cyan-2-benzoyl-4-methyl-1,2-dihydroisochinolin 86Herstellung analog Literatur ⁴¹⁾

7,3 g (0,051 mol) 4-Methylisochinolin werden in 50 ml Dichlormethan gelöst. Anschließend gibt man nacheinander 6,7 g (0,102 mol) KCN und 1,4 g (5 mmol) 18-Cr-6 Kronenether hinzu. Man löst 14,5 g (0,102 mol) Benzoylchlorid in 50 ml Dichlormethan und tropft diese Lösung im Verlauf einer Stunde zu dem Ansatz. Danach rührt man vier Stunden. Anschließend wird vom KCN dekantiert, das KCN noch mit 100 ml Dichlormethan ausgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit 200 ml Wasser und einmal mit NaHCO₃-Lösung gewaschen. Man trocknet über Na₂SO₄ und zieht das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ab. Der zähflüssige Rückstand wird mit etwa 15 ml Ethanol versetzt und über Nacht ins Eisfach gestellt (-18°C). Die daraufhin ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit wenig Ethanol und Petrolether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute : 7,2 g weißes bis gelbes Pulver (52% d. Th.)

Fp. : 163°C (aus Ethylacetat)

(Lit. ⁴²⁾ : Fp.: 167°C (aus Methanol))

Massenspektrum:

$C_{18}H_{14}N_2O$	MG: 274,2
M^+	= 274 (relative Intensität 43%)
$M^+ - HCN$	= 247 (relative Intensität 37%)
	= 105 (relative Intensität 100%)

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,30-7,80	(m, 9 H, aromatisch)
6,60	(s, breit, 2H, Position 1 und 3)
2,15	(d, 3 H, -CH ₃ ; J = 2 Hz)

1-Cyan-1-benzyl-2-benzoyl-4-methyl-1,2-dihydroiso-
chinolin 87Herstellung analog Vorschrift⁴³⁾

In einen 500 ml-Dreihalskolben werden 7,2 g (26,2 mmol) Reissert-Verbindung 86, 3,7 g (29,3 mmol) Benzylchlorid, 90 ml Toluol und 100 mg Cetrimoniumbromid gegeben. Man läßt nun unter N₂-Begasung rühren, bis sich die Reissert-Verbindung 86 annähernd gelöst hat (ca. 20 Minuten). Nun gibt man auf einmal 15 ml Natronlauge 50% dazu und läßt unter N₂-Begasung weiter zehn Stunden rühren. Anschließend überführt man den Ansatz in einen Scheidetrichter, gibt noch 40 ml Toluol dazu und säuert die wäßrige Phase mit 2 N Schwefelsäure an. Nach Schütteln wird die wäßrige Phase abgetrennt. Die Toluolphase wird nun noch einmal mit 1 N Schwefelsäure und danach mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man gibt zu dem zähen Rückstand etwa 3 ml Ethylacetat und stellt zur Kristallisation ins Eisfach (-18°C). Nach 24 Stunden werden die gelben Kristalle abfiltriert und mit wenig Ethylacetat und Petrolether gewaschen.

Ausbeute : 6,5 g (68% d. Th.)

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 6,70-7,90	(m, 14 H, aromatisch)
6,22	(s, 1 H, Position 3)
3,35-3,90	(AB-System, 2 H, -CH ₂ -Ph)
	J _{AB} = 14 Hz
	δ_A = 3,80
	δ_B = 3,47
2,77	(s, 3 H, -CH ₃)

Massenspektrum:

$C_{25}H_{20}N_2O$	MG: 364,2
M^+	= 364 (relative Intensität 3%)
$M^+ - HCN$	= 337 (relative Intensität 40%)
$M^+ - Bz$	= 273 (relative Intensität 44%)
	105 (relative Intensität 100%)

CHN-Analyse:

$C_{25}H_{20}N_2O$	MG: 364,2
Fp.	: 152°C (aus Ethylacetat)
ber. :	C: 82,41 H: 5,49 N: 7,69
gef. :	C: 82,38 H: 5,54 N: 7,67

1-Benzyl-4-methylisochinolin 73

7,6 g (20,8 mmol) alkylierte Reissert-Verbindung 87 werden in 140 ml Methanol suspendiert. Man gibt eine Lösung von 4,4 g Kaliumhydroxid in 30 ml Wasser dazu und erhitzt den Ansatz eine Stunde unter Rückfluß. Die nun vorliegende klare Lösung wird im Vakuum auf etwa 40 ml eingeeengt. Man nimmt den Rückstand in 100 ml Wasser und 50 ml Chloroform auf. Die wäßrige Phase wird ein weiteres Mal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Man wäscht die vereinigte organischen Phasen zweimal mit 100 ml Wasser, trocknet sie über Na_2SO_4 und zieht das Chloroform im Vakuum ab.

Man erhält 4,4 g gelbliches Öl (Rohausbeute: 95% d. Th.).

Das Produkt ist dünnschichtchromatographisch rein und kann sofort weiterverarbeitet werden.

Analytische Daten siehe Seite 166

1-Benzyl-2,4-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydroisochinolinium-iodid 72

4,0 g (16,8 mmol) des Tetrahydroisochinolins 74 werden in 10 ml Methyliodid gelöst. Der Kolben wird verschlossen und bei Raumtemperatur 24 Stunden stehen gelassen. Anschließend wird das überschüssige Methyliodid im Vakuum abgezogen. Es verbleibt eine zähe braune Masse.

Rohausbeute : 6,4 g (100% d. Th.)

Das Methiodid wird nach einer Woche fest. Es läßt sich jedoch nicht umkristallisieren, da es immer ölig ausfällt.

N-Allylphenylacetamid 75

Herstellung analog Literatur³²⁾

In einem 500 ml-Rundkolben werden 6,3 g (109 mmol) Allylamin in einem Gemisch aus 150 ml Ether und 46 ml 2 N Natronlauge (91 mmol) gelöst. Unter Eiskühlung und starkem Rühren werden nun 14,1 g (91 mmol) Phenylacetylchlorid während fünf Minuten zugetropft. Nach Beendigung des Zutropfens läßt man weitere zehn Minuten rühren. Anschließend überführt man den Ansatz in einen Scheidetrichter und trennt die wäßrige Phase ab. Die Etherphase wird nun einmal mit 100 ml 2 N Salzsäure und danach mit 100 ml NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Man trocknet die Etherphase über Na_2SO_4 und zieht den Ether im Vakuum ab.

Rückstand : 13,6 g weiße Festsubstanz

Das Amid ist rein genug zur Weiterverarbeitung.

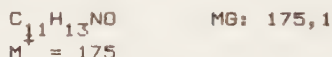
Rohausbeute : 85,4%

Fp. : 57°C (Lit.³²⁾; Fp.: 61°C)

¹H-NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,30	(s, 5 H, aromatisch)
5,45-6,10	(m, 2 H, olefinisch)
4,75-5,28	(m, 2 H)
3,68-4,00	(m, 2 H)
3,54	(s, 2 H, -CH ₂ -Phenyl)

Massenspektrum:

N-Phenylacetyl- β -phenylpropylamin 76Herstellung nach Literatur³²⁾

Ansatzgröße : 12,0 g (68 mmol) Amid

Rohausbeute : 12,8 g gelbe feste Masse (80% d. Th.)

Aufgrund der schwierigen Destillierbarkeit des Amids wird es als Rohprodukt weiterverarbeitet.

Analytische Daten siehe Seite 164

1-Benzyl-4-methyl-3,4-dihydroisochinolin 77

12,8 g des Amids (Rohprodukt) werden in Toluol gelöst. Man gibt 30 ml POCl₃ und 30 g P₂O₅ hinzu und erwärmt unter Rühren eine Stunde auf 110°C.

Beschreibung der Aufarbeitung siehe Seite 165

Man erhält 4,3 g des Dihydroisochinolins 77.

Ausbeute insgesamt, ausgehend von Allylamid 75 bis Dihydroisochinolin 77 : 23% d. Th.

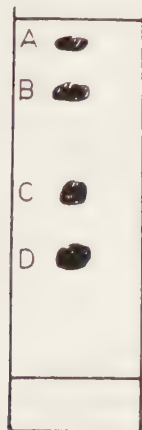
Reduktion des Methiodids 72 mit Natriumborhydrid zu Octahydroisochinolin 20 und 21

In einer Mischung von 60 ml Ethanol und 34 ml 2 N Natronlauge werden 3,5 g (9,3 mmol) Methiodid 72 gelöst. Unter Rühren und Eiskühlung werden 0,9 g (23,6 mmol) Natriumborhydrid zugegeben. Man beläßt den Kolben in der Eiskühlung und rührt den Ansatz weitere sechzehn Stunden. Danach wird mit halbkonzentrierter Salzsäure vorsichtig angesäuert und der Ansatz im Vakuum auf etwa 40 ml eingeengt. Man alkalisiert mit 2 N Natronlauge und extrahiert zweimal mit 50 ml Chloroform. Nach Trocknen des Chloroforms über Na_2SO_4 und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum verbleiben 2,1 g gelbes Öl.

Rohausbeute : 88% d. Th.

Dünnschichtchromatographie:

Laufmittel: Chloroform 40 ml
Methanol 1 ml
Ammoniak 25% 4 Tropfen



Säulenchromatographische Trennung des Produktgemisches

Aufgetragene Menge : 350 mg

Laufmittel: Chloroform 800 ml
Methanol 7 ml
Ammoniak 25% 2 ml

Fraktion A etwa 40 mg

¹H-NMR-Spektrum:

Verhältnis aromatischer H: aliphatischer H = 0,253

theoretischer Wert = 0,250

δ (ppm) = 7,28 (s, 5 H, aromatisch)
 0,80-3,70 (m, aliphatische H)
 darunter 2,50 (s, N-CH₃)
 1,05 (s, -CH₃)

Massenspektrum:

C₁₈H₂₅N MG: 255,2
 kein Molekülpeak
 M^+ = 164 (- Benzyl, relative Intensität 25%)
 M^+ = 91 (Benzyl, relative Intensität 83%)
 180 (relative Intensität 100%)

Fraktion B etwa 50 mg

¹H-NMR-Spektrum:

Verhältnis aromatischer H: aliphatischer H = 0,235
 theoretischer Wert = 0,250
 δ (ppm) = 7,28 (s, 5 H, aromatisch)
 0,80-3,40 (m, aliphatische H)
 darunter 2,40 (d, J = 2 Hz)
 1,65 (s, breit)
 1,00 (d, -CH₃; J = 6 Hz)

Massenspektrum:

C₁₈H₂₅N MG: 255,2
 M^+ = 255 (relative Intensität 6%)
 164 (- Benzyl, relative Intensität 100%)
 91 (Benzyl, relative Intensität 78%)

Fraktion C etwa 50 mg

¹H-NMR-Spektrum:

Verhältnis aromatischer H: aliphatischer H = 0,211
 theoretischer Wert = 0,250
 δ (ppm) = 7,20-7,40 (m, aromatisch)
 0,75-3,40 (m, aliphatisch)

darunter	2,90	(s, breit)
	2,40	(s, N-CH ₃)
	0,80	(d, -CH ₃ ; J = 6 Hz)

Massenspektrum:

$C_{18}H_{25}N$	MG: 255,2
$M^+ = 255$	(relative Intensität 7%)
164	(- Benzyl, relative Intensität 100%)
91	(Benzyl, relative Intensität 85%)

Fraktion D etwa 50 mg

¹H-NMR-Spektrum:

Verhältnis aromatischer H:	aliphatischer H = 0,242
	theoretischer Wert = 0,250
δ (ppm) = 7,25	(s, 5 H, aromatisch)
	0,80-3,50 (m, aliphatisch)
darunter 2,45	(s, -N-CH ₃)
	1,05 (s, -CH ₃)

Massenspektrum:

$C_{18}H_{25}N$	MG: 255,2
$M^+ = 255$	(relative Intensität 7%)
164	(- Benzyl, relative Intensität 85%)
91	(Benzyl, relative Intensität 90%)
180	(relative Intensität 100%)

Cyclisierung der Octahydroisochinoline A,B,C und D sowie des Gemisches zu 15,17-Dimethylmorphinanen

Das Borhydridprodukt A läßt sich nicht cyclisieren. Die drei anderen isomeren Octahydroisochinoline ergeben nach Cyclisierung das gleiche Bild auf DC.

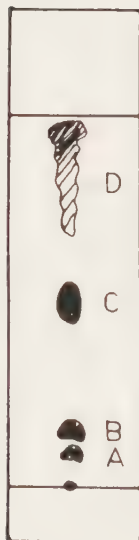
1,0 g des Borhydrid-Reduktionsprodukts wird mit 10 g Bromwasserstoffsäure 48% zwei Tage lang auf 140°C erhitzt. Danach kühlt man auf Raumtemperatur ab, alkalisiert mit 2 N Natronlauge und extrahiert zweimal mit 50 ml Chloroform. Nach Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ und Entfernen des Chloroforms im Vakuum verbleiben 900 mg dunkelbraunes Öl.

Dünnschichtchromatographie:

Das Cyclisierungsprodukt wird säulenchromatographisch gereinigt.

Aufgetragene Menge : 400 mg

Laufmittel	:	Chloroform	400	ml
		Methanol	3,5	ml
		Ammoniak 25%	1	ml



Es werden etwa 200 mg der Fraktion D ($R_f = 0,9$) erhalten.

¹H-NMR-Spektrum:

Verhältnis aromatischer H: aliphatischer H = 0,352
theoretischer Wert = 0,190

δ (ppm) = 6,90-8,00 (m, aromatisch)

6,40 (s)

0,70-3,40 (m)

darunter 2,98 (s)

1,05 (s)

Massenspektrum:

$$M^+ = 255$$

Es werden etwa 50 mg der Fraktion C ($R_f = 0,5$) erhalten.

 ^1H -NMR-Spektrum:

Verhältnis aromatischer H: aliphatischer H = 0,176
 theoretischer Wert = 0,190

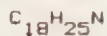
δ (ppm) = 7,05-7,60 (m, 4 H, aromatisch)

0,60-3,50 (m, 21 H, aliphatisch)

darunter 2,35 (s, N-CH_3)

0,92 (d, $-\text{CH}_3$; $J = 6 \text{ Hz}$)

Massenspektrum:



MG: 255,2

$M^+ = 255$ (relative Intensität 100%)

240 ($-\text{CH}_3$, relative Intensität 33%)

^{13}C -NMR-Spektrum:

Signal- Nummer	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Zuordnung
1	139,00	s	
2	134,55	s	
3	129,06	d	
4	125,79	d	
5+6	125,58	d, d	
7	64,24	t	
8	62,70		
9	48,40		
10	47,25		
11	42,74		N-CH ₃
12	42,01		
13	35,74	s	13
14	35,56		
15	31,83		
16	29,71	t	
17	26,05	t	
18	16,72	q	15-CH ₃

Fraktion A + B (Rf = 0,10-0,14) ca. 50 mg

 ^1H -NMR-Spektrum:

Verhältnis aromatischer H: aliphatischer H = 0,183
theoretischer Wert = 0,190

δ (ppm) = 7,05-7,60 (m, 4 H, aromatisch)
0,65-3,45 (m, 21 H, aliphatisch)

darunter 2,45 (s, N-CH₃)
0,80 (d, -CH₃; J = 6 Hz)

Massenspektrum:

$\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}$ MG: 255,2

M⁺ = 255 (relative Intensität 91%)

240 (-CH₃, relative Intensität 42%)

42 (relative Intensität 100%)

Fraktion A (Rf = 0,10)

Abtrennung des untersten Cyclisierungsproduktes über das Chromatotron:

Plattenstärke	:	4 mm	
Aufgetragene Menge	:	1,5 g	
Laufmittel	:	Dichlormethan	800 ml
		Methanol	20 ml
		Ammoniak 25%	2 ml

Erhaltenes Produkt:

Ca. 100 mg gelbes Öl, das nach einigen Stunden bei Raumtemperatur fest wird.

¹H-NMR-Spektrum:

Verhältnis aromatischer H: aliphatischer H = 0,192
theoretischer Wert = 0,190

δ (ppm) = 7,05-7,55 (m, 4 H, aromatisch)

0,80-3,50 (m, 21 H)

darunter 2,50 (s, N-CH₃)

0,82 (d, -CH₃)

Massenspektrum:

$C_{18}H_{25}N$

MG: 255,2

M⁺ = 255 (relative Intensität 100%)

240 (-CH₃, relative Intensität 79%)

¹³C-NMR-Spektrum:

Signal- Nummer	δ (ppm)	Aufspaltung im off-resonance	Zuordnung
1	137,09	s	
2	134,97	s	
3	129,49	d	
4	125,85	d	
5	125,67	d	
6	125,34	d	
7	57,55	d	
8	55,31	t	
9	43,10	d	
10	41,65	q	N-CH ₃
11	37,28		
12	36,19		
13	35,53	s	13
14	29,92	t	
15	28,56	t	
16	22,38		
17	20,72		
18	15,96	q	15-CH ₃

N-Phenylacetyl-2-hydroxy-2-phenylpropylamin 78

In einen 500 ml-Rundkolben werden 140 ml THF, 16,6 g (0,109 mol) Aminoalkohol 79 und 58 ml 2 N Natronlauge (0,116 mol) gegeben. Unter Rühren und Eiskühlung werden nun im Verlauf von drei Minuten 16,9 g (0,109 mol) Phenylessigsäurechlorid zugetropft. Man läßt noch dreißig Minuten rühren und trennt dann die wäßrige Phase ab. Die organische Phase wird mit 100 ml Ether versetzt und nacheinander mit 100 ml Wasser, 100 ml 2 N Salzsäure und 100 ml NaHCO₃-Lösung gewaschen. Anschließend wird die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Man erhält 26,6 g weiße Festsubstanz (Rohausbeute 90%).

Fp. : 90°C (aus Toluol)

IR-Spektrum:

3300 cm^{-1} (O-H und N-H Valenzschwingungen)
 3100 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aromatisch)
 2900-3000 cm^{-1} (C-H Valenzschwingung, aliphatisch)
 1650 cm^{-1} (Amidschwingung I)
 1540 cm^{-1} (Amidschwingung II)

^1H -NMR-Spektrum:

δ (ppm) = 7,00-7,60 (s+m, 10 H, aromatisch)
 5,84 (s, breit, 1 H, N-H)
 3,20-3,80 (m, 5 H, 2 $-\text{CH}_2-$ und O-H)
 1,48 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$)
 bei 3,68 ppm tauscht ein Proton aus (OH)

Massenspektrum:

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ MG: 269,3
 $M^+ = 269$ (relative Intensität 12%)
 251 ($-\text{H}_2\text{O}$, relative Intensität 47%)
 149 (relative Intensität 100%)

CHN-Analyse:

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ MG: 269,3
 ber. : C: 75,83 H: 7,06 N: 5,20
 gef. : C: 75,89 H: 7,08 N: 5,20

Acetophenoncyanhydrintrimethylsilylether 80

Herstellung nach Literatur³⁴⁾

Ansatzgröße : 0,16 mol

Ausbeute : 80% d. Th. (Lit.: 95% d. Th.)

Kp₁₄ : 108-114°C (Lit.: nicht angegeben)

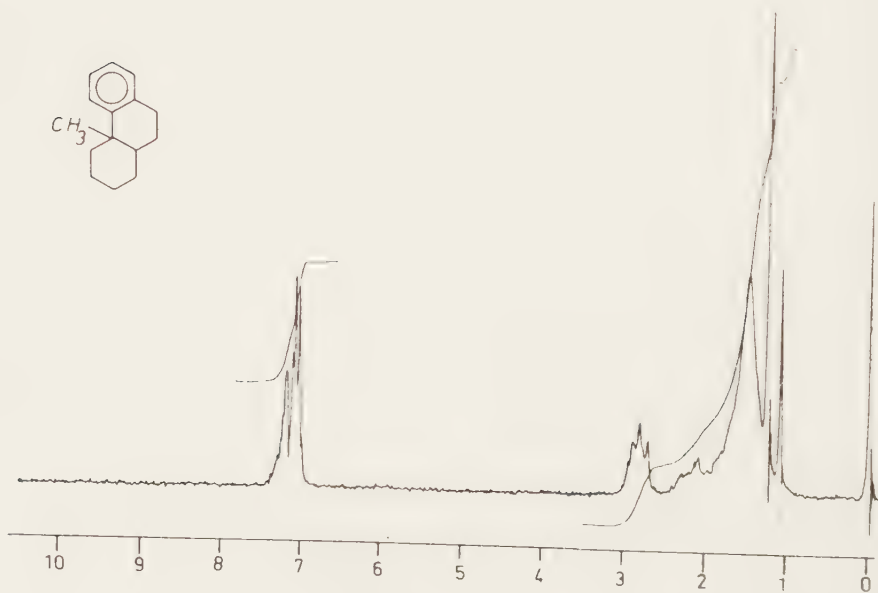
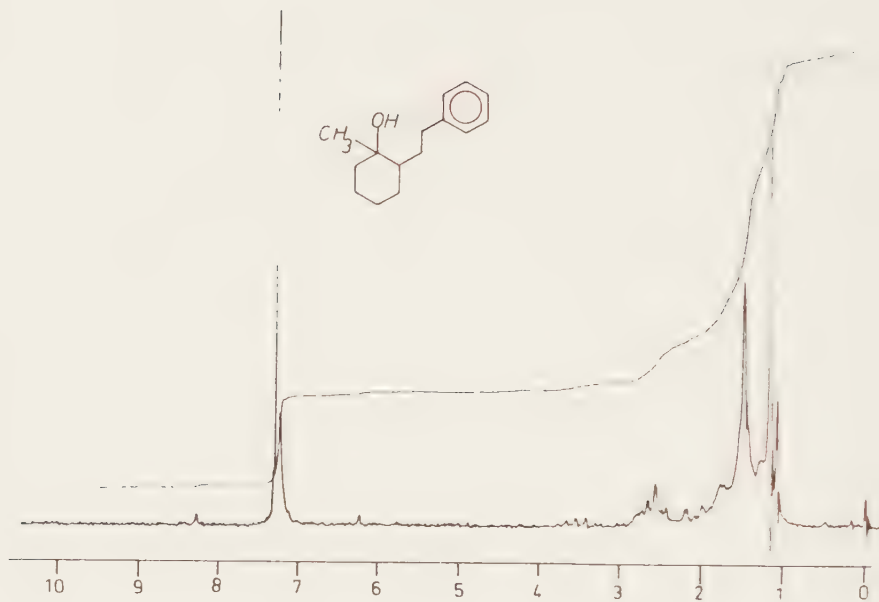
2-Hydroxy-2-phenylpropylamin 79Herstellung nach Literatur³⁴⁾

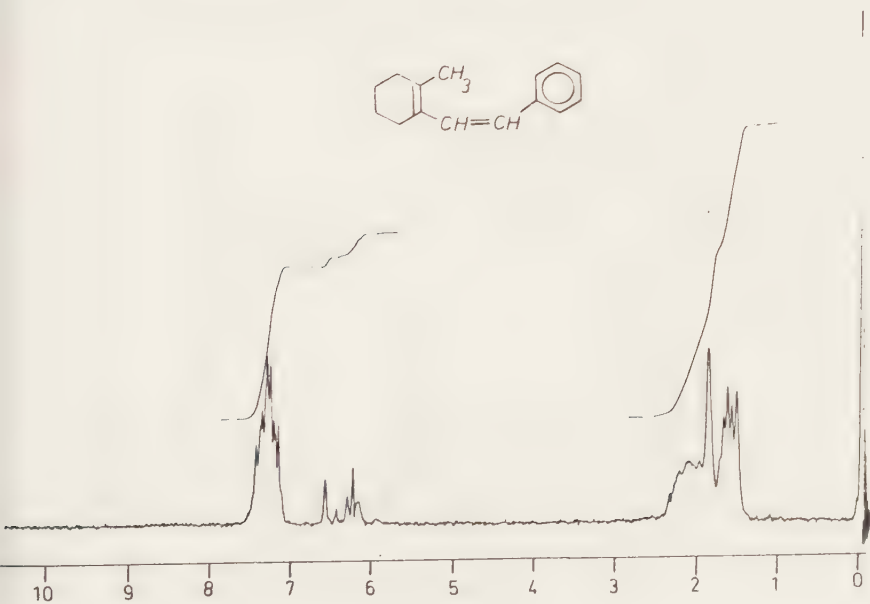
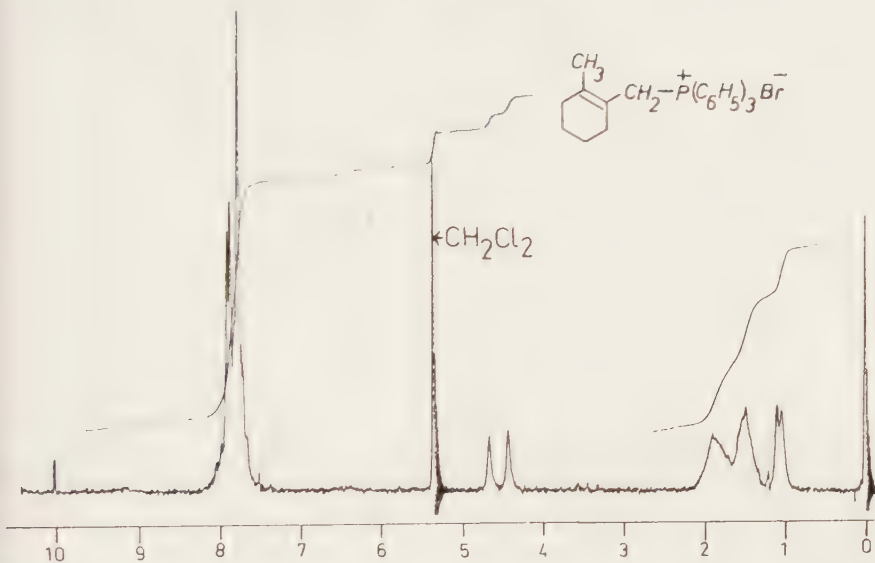
Ansatzgröße : 0,12 mol

Ausbeute : 79% d. Th. (Lit.: 84,4% d. Th.)

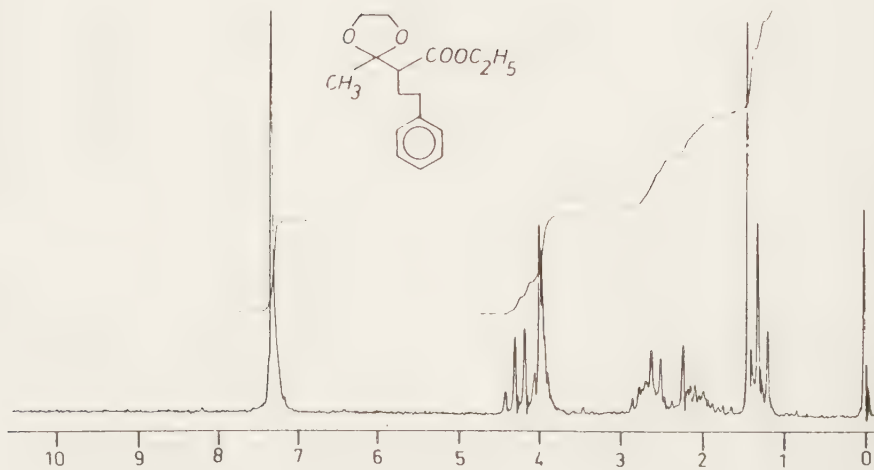
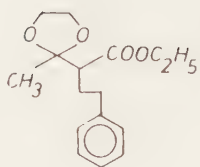
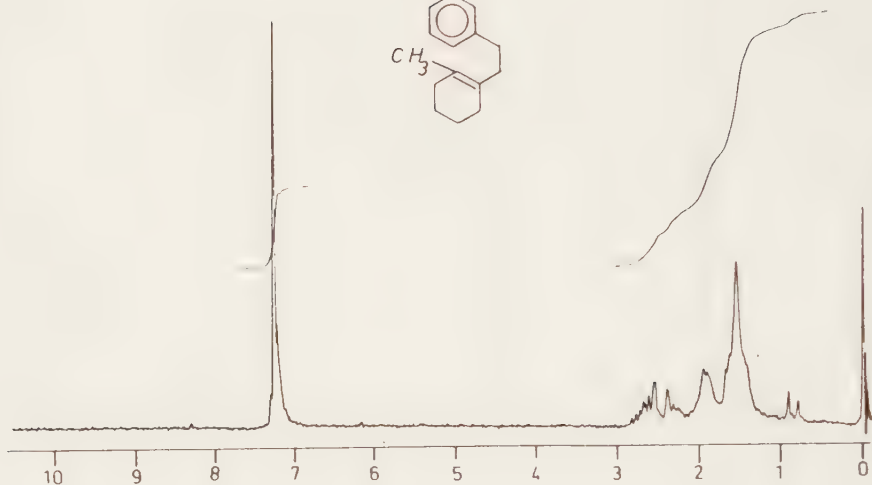
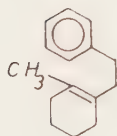
Kp_{0,02} : 90-95°C (Lit.: Kp_{0,45}: 97°C)

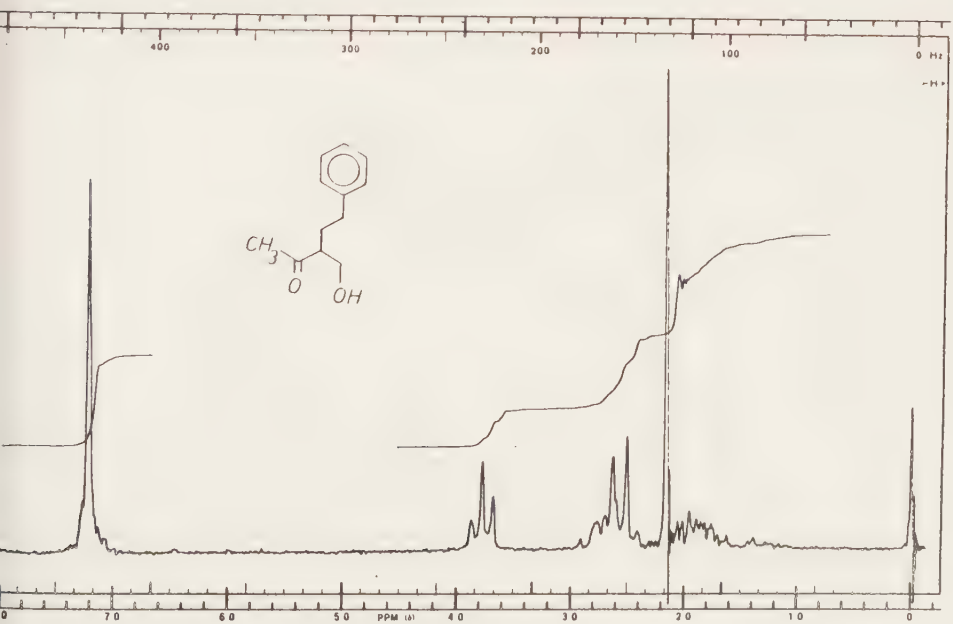
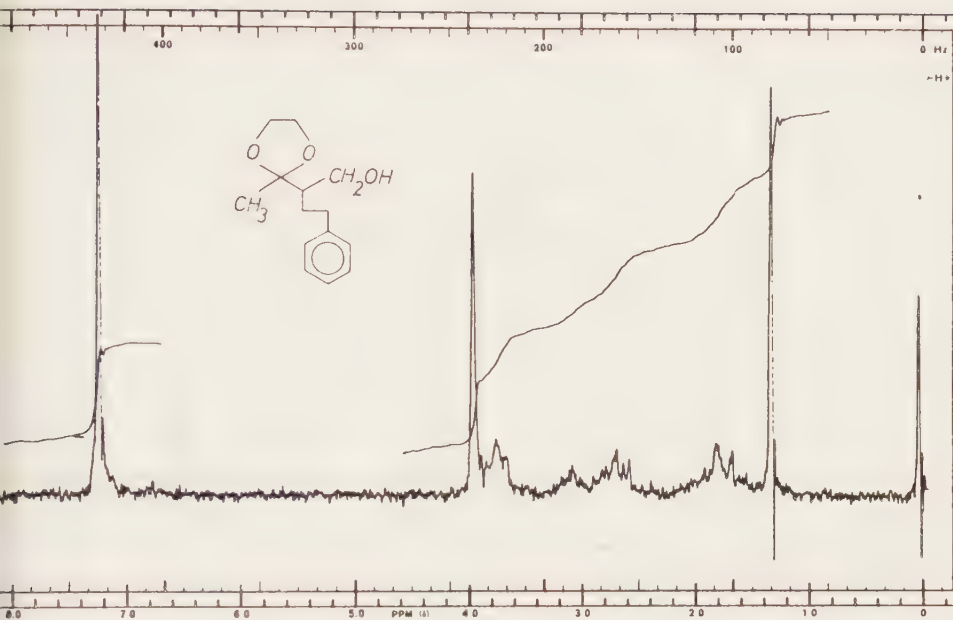
5. Spektrenanhang

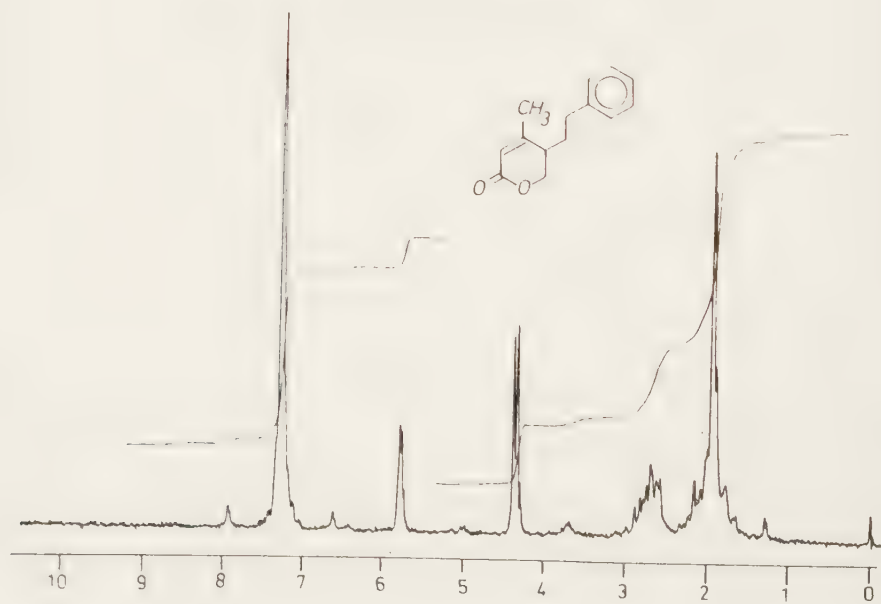
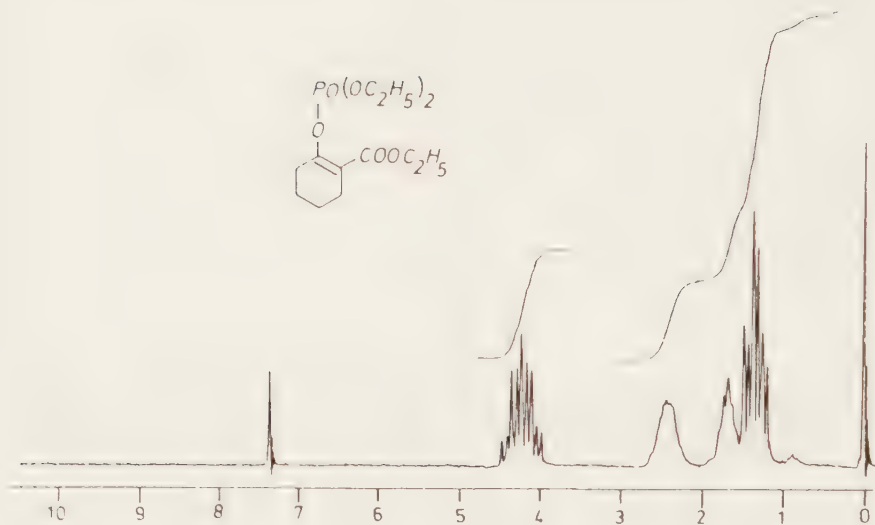


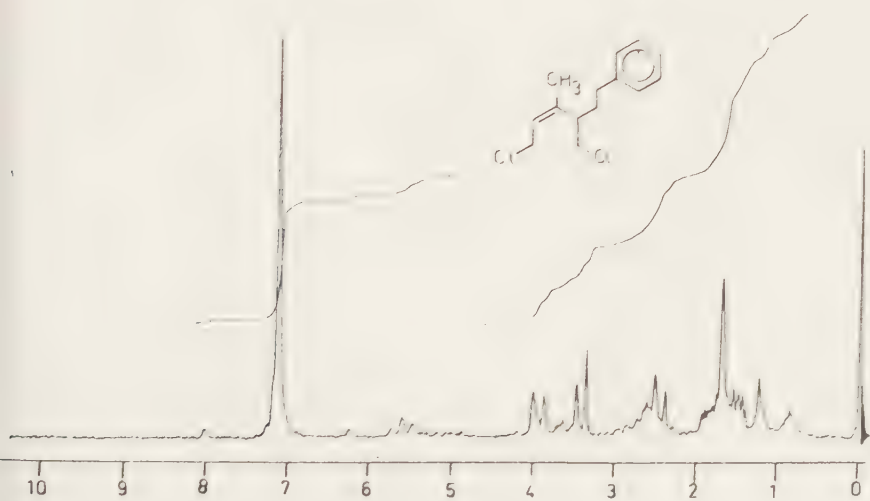
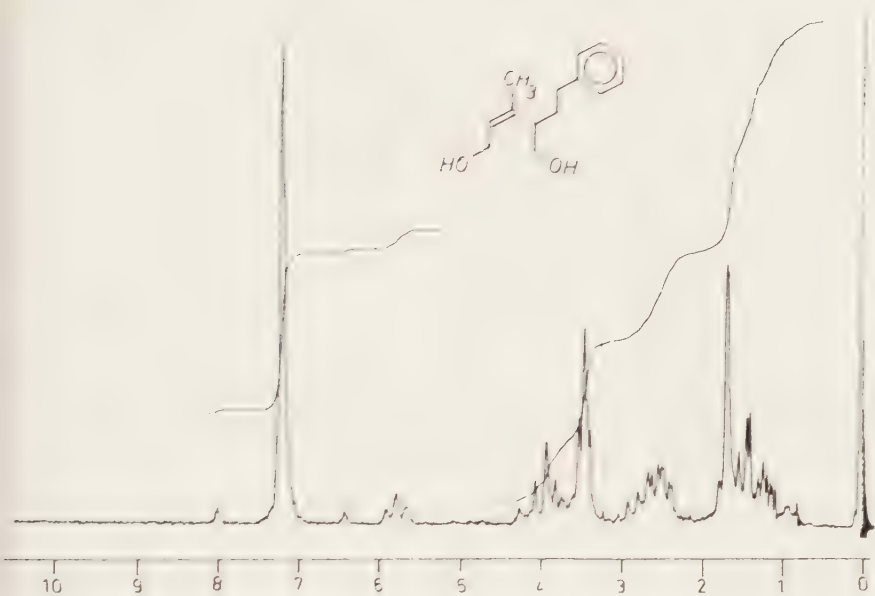


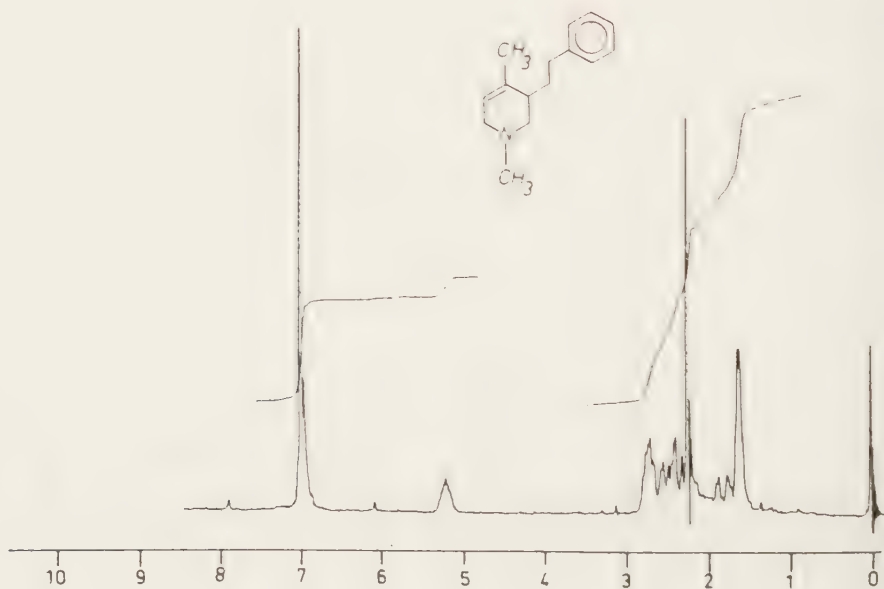
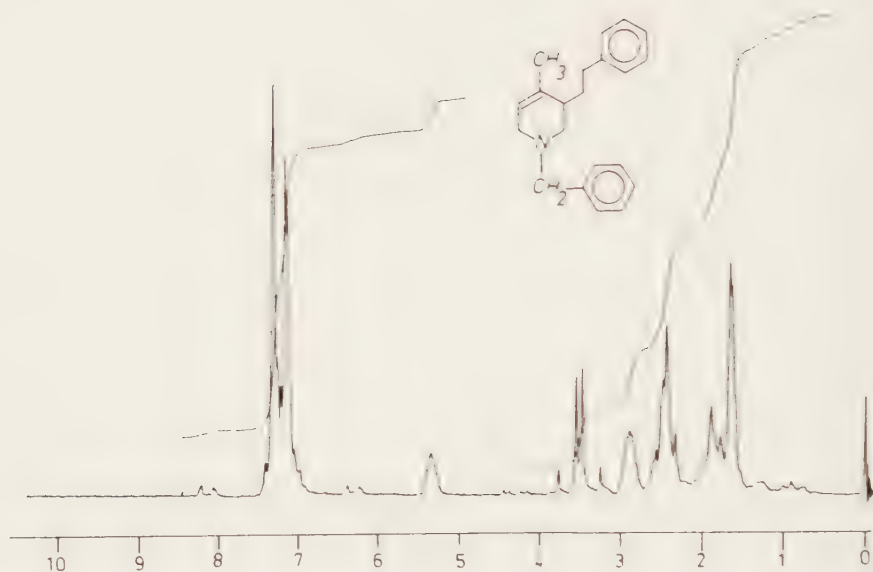
7345

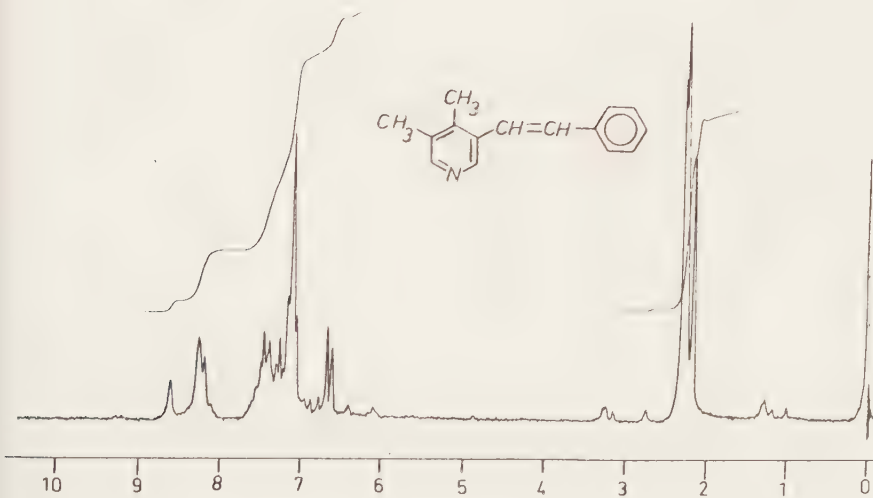
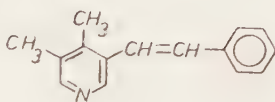
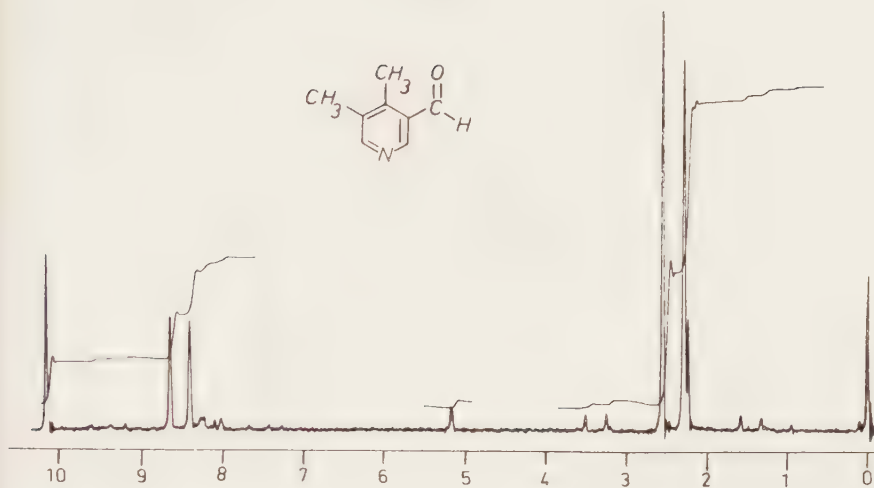
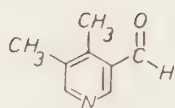


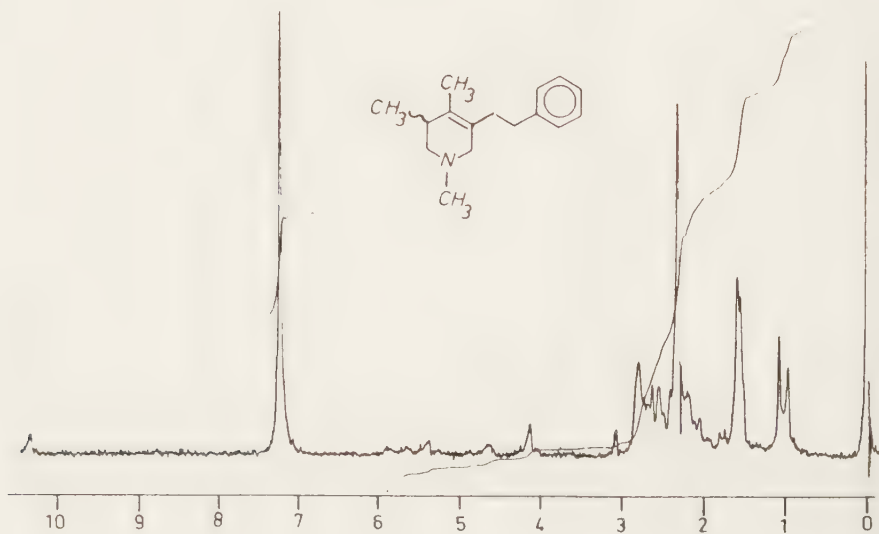
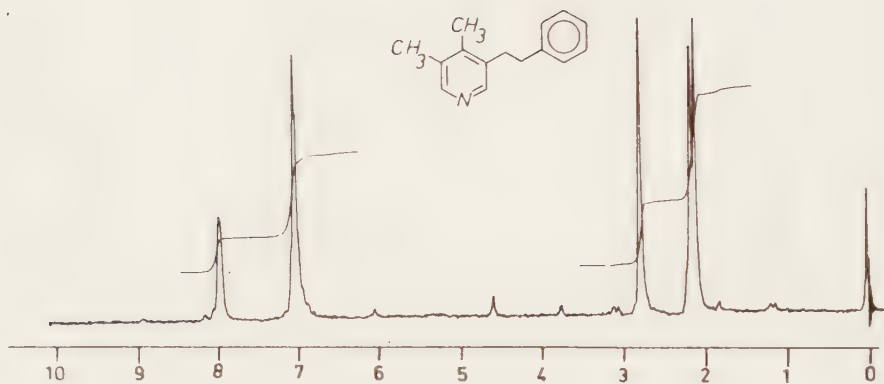


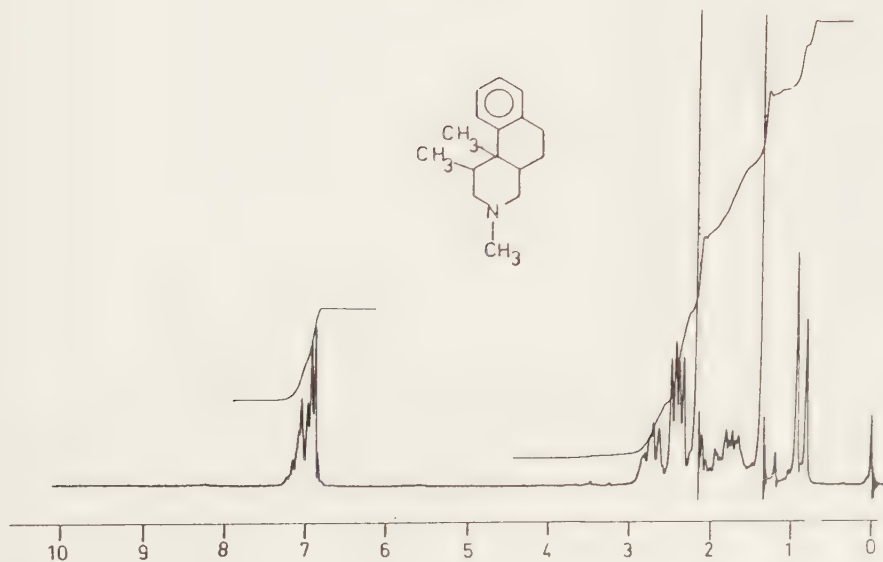
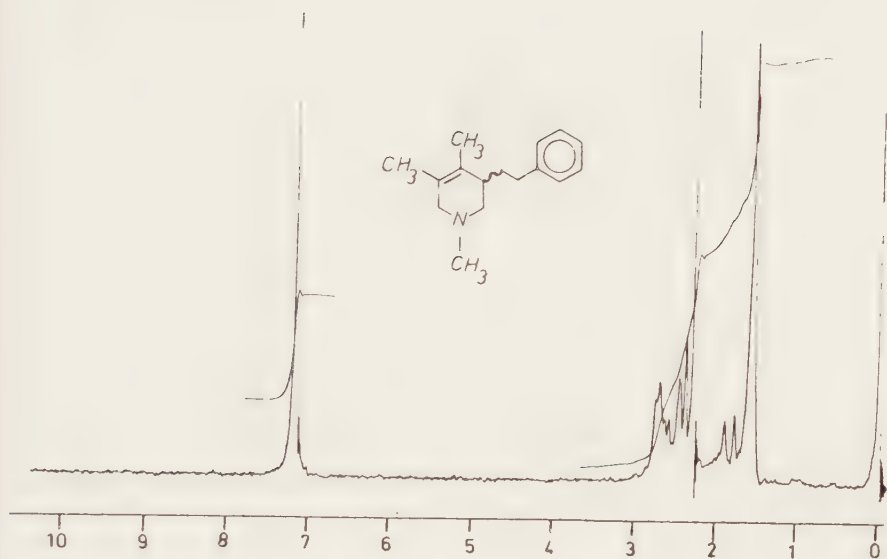


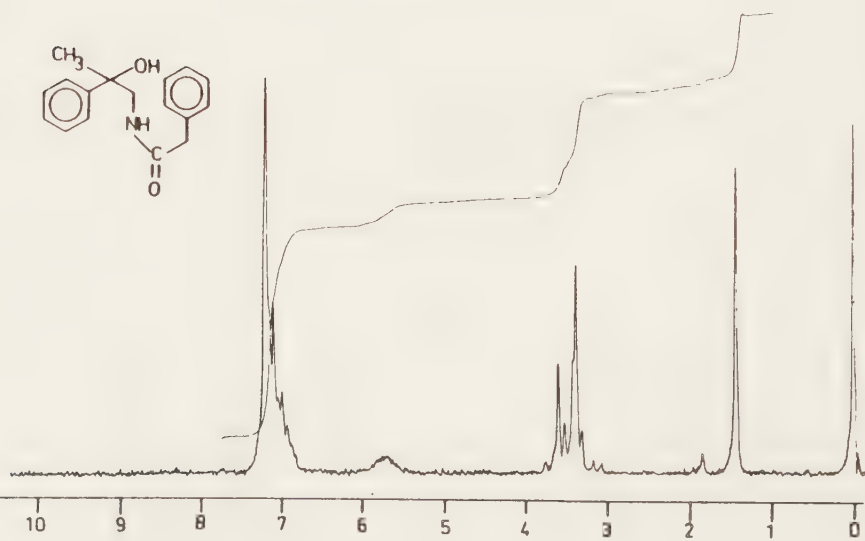
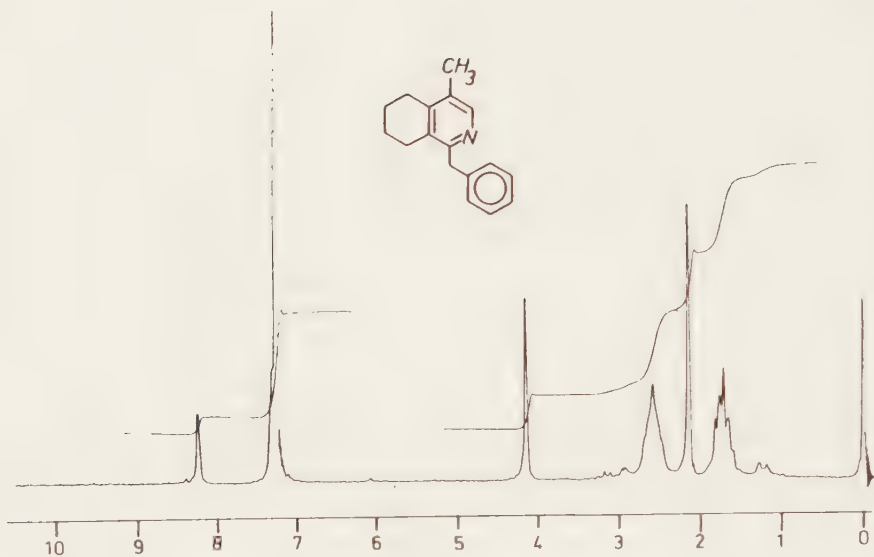


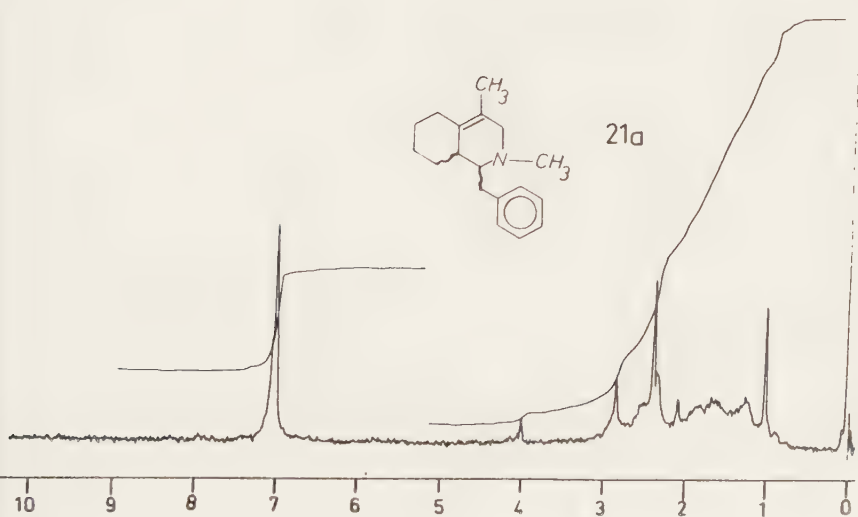
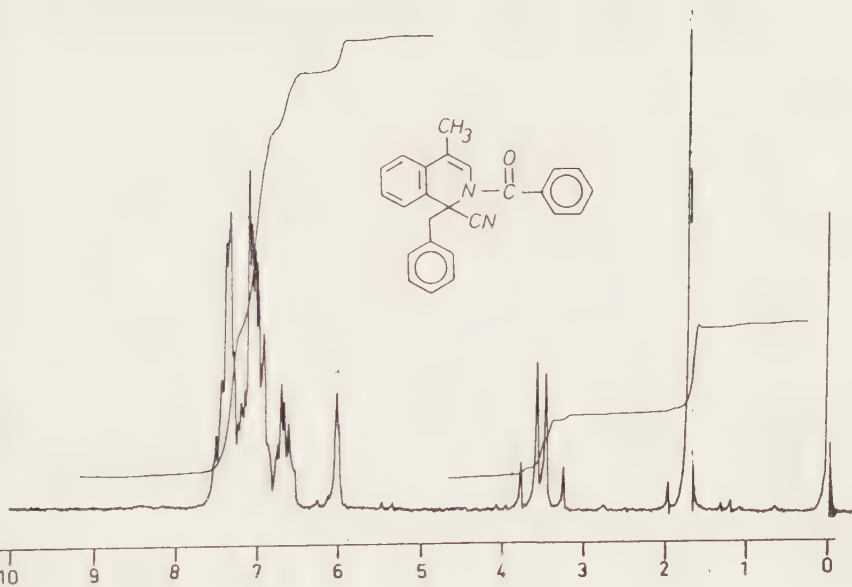


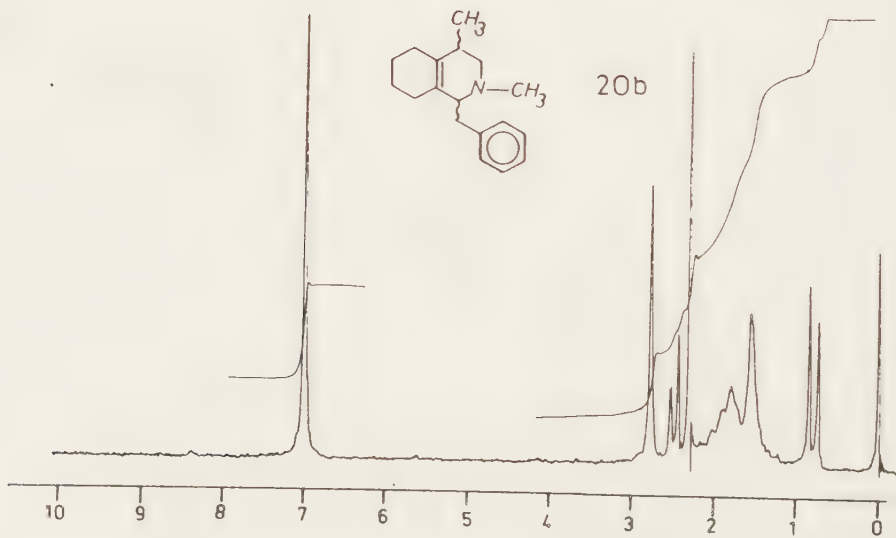
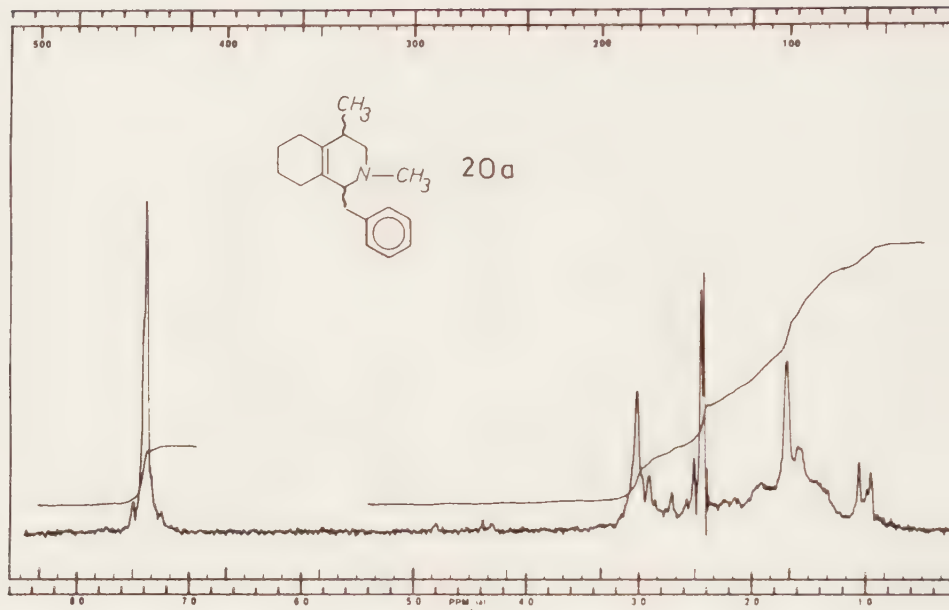


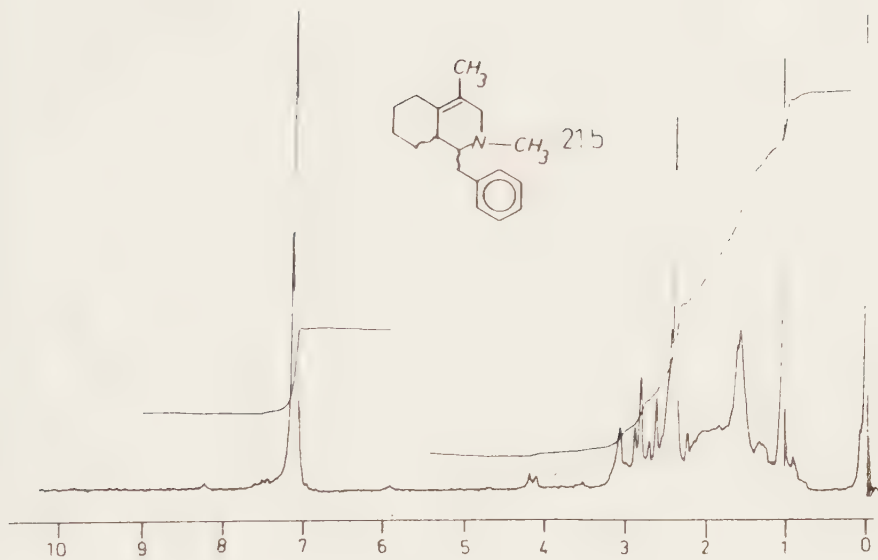




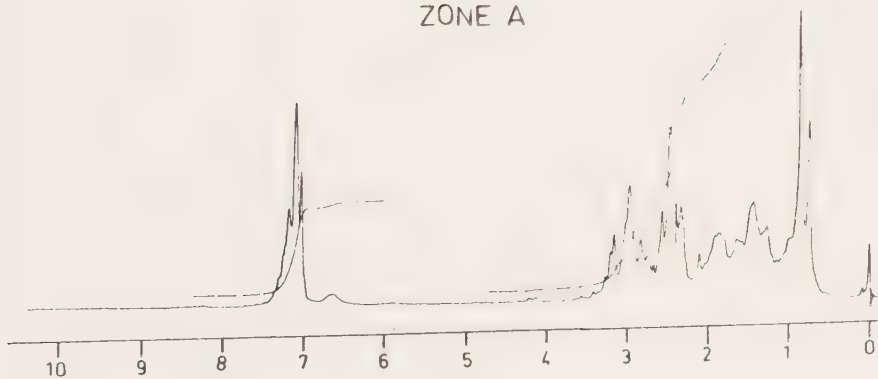


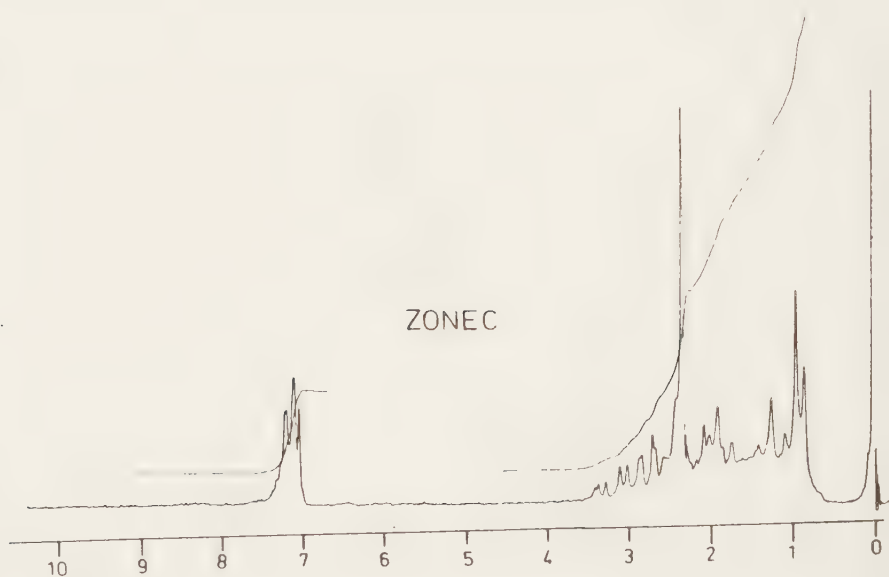
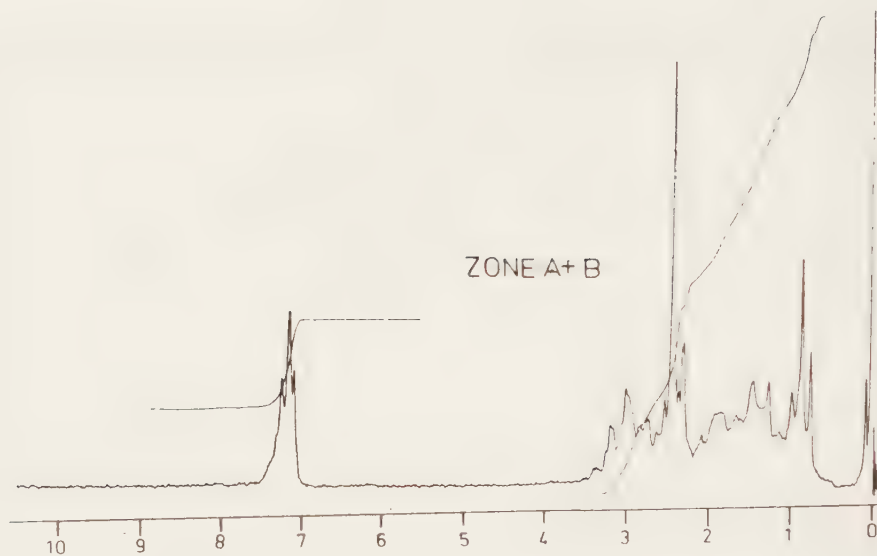


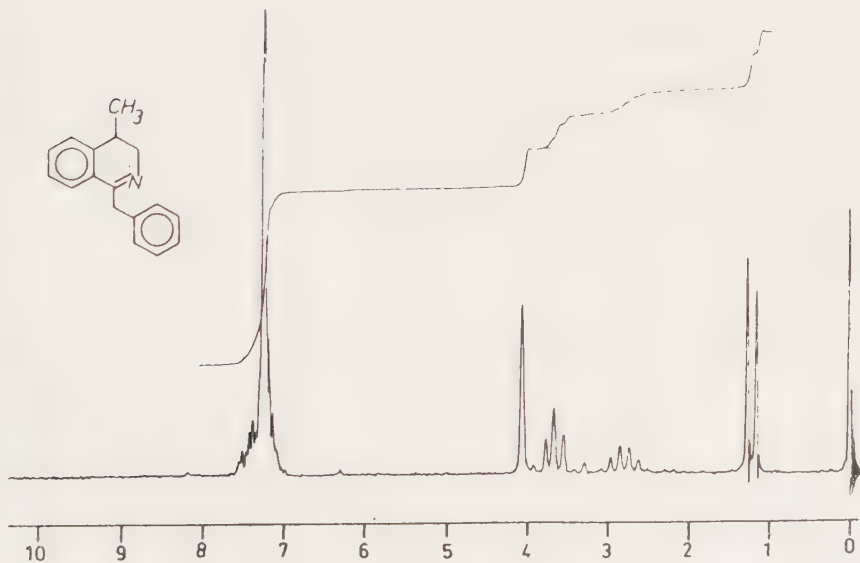
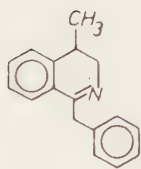
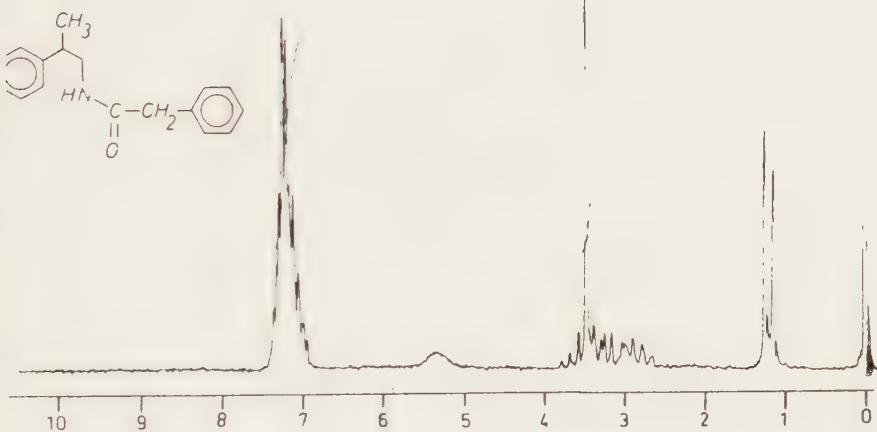
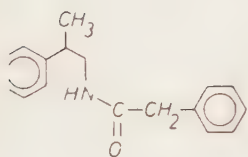


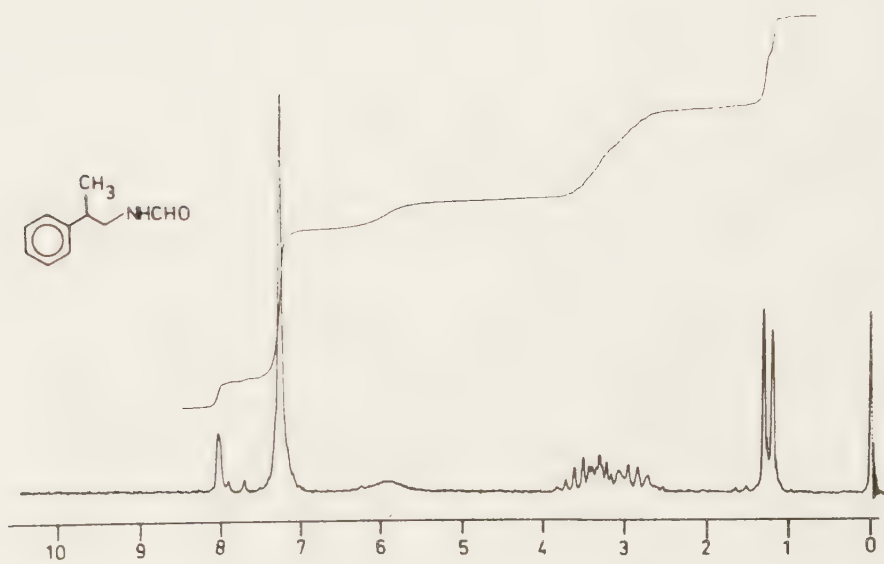
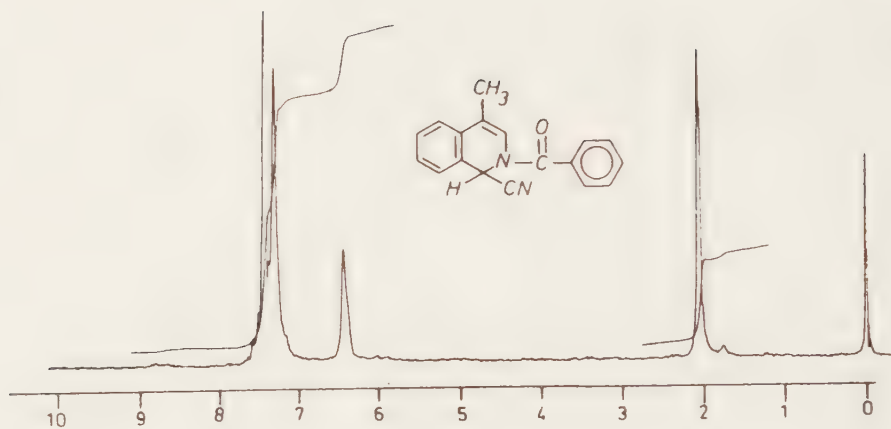


ZONE A









6. Literaturverzeichnis

1. R. Grewe, Chem. Ber. 81, 279 (1948)
2. E. Reimann, Liebigs Ann. Chem., 1963 (1978)
3. E. Reimann, Arch. Pharm. 315 , 609 (1982)
4. J.M. Friesinger, Dissertation München 1984
5. E. Hargasser, Dissertation München 1987
6. U. Thyroff, Dissertation München 1984
7. H. Christol, A. Gaven, Y. Pietrasanka, J.L. Vernet,
Bull. Soc. Chim. Fr. 4510 (1971)
8. G.A.R. Kon, J. Chem. Soc. 1933 , 1081
9. I. Borowitz, G. Williams, J. Org.Chem. 37,581 (1972)
10. E. Bergmann, S. Pinchas, Rec.Trav.Chim. 71,161 (1952)
11. R. Grewe, Chem.Ber. 76, 1076 (1943)
12. F. Zymalkowski, E. Reimann, Liebigs Ann. Chem. 98 (1968)
13. F.W.Sum, L. Weiler, Can.J.Chem. 57, 1431 (1979)
14. F.W. Kay, W.H. Perkin, J.Chem.Soc. 1066 (1905)
15. Houben-Weyl: Methoden der organ. Chemie (Thieme) Band 4/1d
207 (1981)
- 16a. H. Pfander, A. Lachenmeier, Helv.Chim.Acta 63, 1377 (1980)
- 16b. L.F. Tietze, Th. Eicher: Reaktionen und Synthesen
(Thieme),448 (1981)
17. W. Herz, T.Tsutsumi, J.S. Prasad, J.Org.Chem. 49,3035 (1984)
18. G. Ohloff, Liebigs Ann.Chem. 627, 79 (1959)
19. K. Nakazaki, S. Ise, Bull.Chem.Soc.Japan 32,1202 (1959)
20. W. Fritsch, U. Stache, H. Ruschig, Liebigs Ann.Chem.
699, 195 (1966)
21. Houben-Weyl: Methoden der organ. Chemie (Thieme)
Band 7/2a, 791 (1973)
22. H.O. House, V. Jones, G. Frank, J.Org.Chem. 29 , 3327 (1964)
23. Houben-Weyl: Methoden der organ. Chemie (Thieme)
Band 6/2 571 (1963)
24. Houben-Weyl: Methoden der organ. Chemie (Thieme)
Band 6/2, 807 (1963)

25. R. Appel, New Synthetic Methods, Vol.4, 199
(Verlag Chemie, Weinheim, 1979)
26. J. Ager, S. Fullerton, E. Fry, E. May, J.Org.Chem.
28 , 2470 (1963)
27. J. Kutney, R. Selby, J.Org. Chem. 26,2733 (1961)
28. R. Elderfield, B. Fischer, J. Lagowski, J.Org.Chem.
22, 1376 (1957)
29. J. Keay, Advances in Het. Chem. 39 , 2 (1986)
30. J. Speckbacher, Dissertation München 1987
31. A. Höglmüller, Dissertation München 1984
32. S. Mukherji, S. Gupta, R. Gandhi, Indian J.Chem.
8 , 872 (1970)
33. A. Pictet, A. Gams Chem.Ber. 42, 2943 (1909)
- 34a. D. Evans, G. Carroll, L. Truesdale, J.Org.Chem.
39, 914 (1974)
- 34b. H. House, E. Grubbs, J.Am.Chem.Soc 81 , 4733 (1959)
- 35a. G. Goszynski, T. Kopczynski, J.Org.Chem. 38, 1245 (1973)
- 35b. W. Whaley, W. Hartung, J.Org.Chem. 14, 650 (1949)
- 35c. H. Snyder, F. Werber, J.Am.Chem.Soc. 72, 2962 (1950)
- 35d. E. Pratt, R. Rice, R. Luckenbaugh J.Am.Chem.Soc.
79, 1212 (1957)
36. M.u.B. Robison, J.Am.Chem.Soc. 80, 3443 (1958)
37. K. Kindler, K. Lührs, Chem.Ber. 99, 227 (1966)
38. T. Kress, S. Costantino, J.Het.Chem. 10, 409 (1973)
39. F. Tyson, J.Am.Chem.Soc. 61, 183 (1939)
- 40a. A. Reissert, Chem.Ber. 38, 3415 (1905)
- 40b. J. Weinstock, V. Boekelheide, Org.Synth. 4 641 (1963)
41. R. Chenevert, E. Lemieux, N. Voyer Synth.Comm. 13, 1095 (1983)
42. G. Kirby, J. Mackinnon, J.Chem.Soc. Perkin Transact.
1, 1298 (1979)
43. J. Skiles, M. Cava, Heterocycles 9, 653 (1978)
44. M. Lora-Tamayo, R. Mandronero, G. Munoz, Chem.Ber.
93, 289 (19607)
45. L. Krimen, D. Cota, Org.React. 17, 213 (1969)

- 46. R. Hutchins, N. Natale, Synthesis 1979, 281
- 47. Y. Terni, K. Tori, S. Maeda, Y. Sawa Tetrahedron Lett.
33, 2853 (1975)

